

ОГЛАВЛЕНИЕ

Асманова М. А., Лукьяненко Н. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: пространственное распределение на территории Алтайского края	1
Шедли Мехди, Головченко А. В., Сипливый В. И. Сравнение сложности распознавания символов ETDRS для русскоговорящих и англоговорящих исследуемых	11
Метелев А. В., Казакова В. С., Фадеева Д. А., Бузов А. А., Чуев В. П. Разработка методик для установления норм качества новой фармацевтической субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2- триметилциклопентан-карбоновой	19
Воробьева О. В. Случай абсцедирующей пневмонии при инфицировании SARS-CoV-2	32
Гельман В. Я. Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины	41
Пирожкова И. Г., Поминова И. В. Международные стандарты и дефиниция репродуктивных прав человека: проблема неопределенности в отечественном правовом порядке	50
Чупров А. Д., Пидодний Е. А. Дифференциально-клинические признаки корнеоретинальной дистрофии Биегги (клинический случай)	60

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 1, 2022

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

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

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

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

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

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

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

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетенова Е. Ю. *к.м.н.*

Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

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

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспарисвили А. Т. *к.философ.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

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

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2022

Туберкулез и ВИЧ-инфекция: пространственное распределение на территории Алтайского края

Асманова М. А.

преподаватель, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Лукьяненко Н. В.

д.м.н., профессор, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Асманова Мария Андреевна; **e-mail:** latmaria@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель исследования – анализ пространственного распределения туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии на территории Алтайского края. **Материалы и методы.** Использовались статистические данные Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, Министерства здравоохранения Алтайского края, КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями», КГБУЗ «Алтайский противотуберкулезный диспансер» о заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Ранжирование проведено методом сигмальных отклонений для всех административных территорий Алтайского края за 2019 г. с последующим построением картограммы. Статистическая обработка и графическое представление полученных в работе данных проводилась с использованием программ Statistica 13.0, Microsoft Excel 2014, ArcGIS. Подготовка текста работы была выполнена с использованием программы Microsoft Word 2014. **Результаты.** Территориальный анализ показателя превалентности туберкулеза, ВИЧ-инфекции и заболеваемости сочетанной патологии свидетельствовал о широте распространения зоны, характеризующейся средним уровнем заболеваемости. Зонами высоких показателей превалентности туберкулеза определены 5 территорий (от 270,5 до 479,4,0 на 100 тыс. населения). Также Барнаульская, Бийская, Белокурихинская и Рубцовская территории были определены как зоны высоких показателей превалентности ВИЧ-инфекции (от 843,2 до 1158,3 на 100 тыс. населения). Территориальное распределение заболеваемости сочетанной патологией (Туберкулез+ВИЧ) повторяет зонирование превалентности ВИЧ-инфекции в 4-х основных зонах, однако установлена и пятая зона (Славгородская). **Заключение.** Зоны высоких показателей превалентности ВИЧ-инфекции и туберкулеза определялись негативными социально-экономическими условиями развития края. Вовлечение молодежи в наркоманию при низком социально-экономическом уровне региона обеспечило быстрое развитие эпидемического процесса данной инфекции. Современные условия, характеризующиеся развитием курортного дела и туризма, определили формирование новых зон высокого уровня заболеваемости.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, сочетанная патология, ранжирование, картограмма

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

Для цитирования: Асманова М. А., Лукьяненко Н. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: пространственное распределение на территории Алтайского края. *Медицина* 2022; 10(1): 1-10.

Введение

Распространение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) коренным образом изменило эпидемиологию туберкулеза и стало одним из факторов роста его эпидемии в мире [1,2]. В двадцать первом веке одной из глобальных медико-социальных проблем в мире становится сочетанная патология: ВИЧ-инфекция и туберкулёз [3]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 5,6 миллионов человек, инфицированных как туберкулёзом, так и ВИЧ, причём в Европе туберкулёз зарегистрирован у 5-15% больных СПИДом [4-6].

Согласно результатам многих исследований, у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis*, вероятность развития активного туберкулеза в 20 раз выше, чем у пациентов без ВИЧ [6].

В 90-е годы XX века в Российской Федерации наблюдался рост заболеваемости и смертности от туберкулеза, но в последние 10 лет ситуация стабилизировалась [2]. По статистике, последние 7 лет показатели заболеваемости и смертности неуклонно снижаются на 6-7% ежегодно [7]. В то же время на этом фоне увеличивается количество новых случаев сочетания инфекций ВИЧ-инфекция и туберкулёз, а также количество смертей от сочетанной инфекции [8].

В Алтайском крае, как и в России, продолжается распространение ВИЧ-инфекции в различных слоях общества. Учитывая современные особенности социально-экономических условий различных территорий, необходим анализ формирования зон с высоким уровнем заболеваемости.

Цель исследования

Цель исследования – анализ пространственного распределение туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии на территории Алтайского края.

Материалы и методы

Использовались статистические данные о заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, Министерства здравоохранения Алтайского края, КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями», КГБУЗ «Алтайский противотуберкулезный диспансер».

На основании изучения территориального распределения превалентности туберкулеза, ВИЧ-инфекции и заболеваемости сочетанной патологией было произведено ранжирование административных территорий Алтайского края по степени заболеваемости указанными патологиями. Ранжирование проводили методом сигмальных отклонений для всех административных территорий Алтайского края за 2019 г. с последующим построением картограммы.

Сравнительный анализ уровней заболеваемости и превалентности проведен по отдельным муниципальным образованиям, с последующей их группировкой по степени пораженности населения.

Для обсуждения степени отличия показателя от стандарта, величину отклонения делили на сигму, получая сигмальное отклонение. В качестве стандарта выбрана средняя варианта $\bar{X}$, представляющая собой среднюю арифметическую вариационного ряда, состоящего из показателей заболеваемости или превалентности в районах. Статистической обработкой охвачены все административные территории Алтайского края при расчете показателей превалентности по ВИЧ-инфекции и туберкулезу. При расчете заболеваемости сочетанной патологией (ВИЧ и туберкулез) не учитывались территории, на которых не выявлена заболеваемость.

При оформлении картограммы использовали карту Алтайского края с административными районами и выделением крупных городов, которые визуальнo дифференцировали в цветовой шкале по степени пораженности населения: низкая напряженность – зеленый, средняя – желтый, высокая – красный. При построении карты заболеваемости сочетанной патологией был использован белый цвет, обозначающий отсутствие заболеваемости в районе.

Корреляционные зависимости между полученными показателями и превалентностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции с заболеваемостью сочетанной патологией определялись методом Пирсона.

Статистическая обработка полученных в работе данных проводилась с использованием программ Statistica 13.0, Microsoft Excel 2014. Пространственное распространение заболеваемости по территории края оценивалось с использованием ГИС-технологий при помощи программы ArcGIS. Подготовка текста работы была выполнена с использованием программы Microsoft Word 2014.

Результаты и обсуждение

Территориальный анализ показателя превалентности туберкулеза за период наблюдения свидетельствовал о широте распространения зоны, характеризуемой средним уровнем (в

диапазоне от 125,1 до 316,2 на 100,0 тыс. населения). В состав этой зоны входили 40 территориальных образований с количеством проживавшего населения 1495,5 тыс. человек.

Зонами высоких показателей превалентности определены пять (показатель от 270,5 до 479,4,0 на 100,0 тыс. населения):

- Барнаульская – включившая 5 территориальных образований с количеством проживающего населения 170,3 тыс. человек, в том числе один город (Новоалтайск – 74,5 тыс. населения) и четыре района (Залесовский, Первомайский, Косихинский, Кытмановский – 95, 8 тыс. населения);
- Бийская – 7 территориальных образований с количеством проживающего населения 306,6 тыс. человек, в том числе 1 город (Бийск) (209 тыс. населения) и 6 районов (97,6 тыс. населения) (Бийский, Ельцовский, Красногорский, Солтонский, Целинный, Троицкий);
- Белокурихинская – 3 территориальных образования с количеством проживающего населения 43065 человек (Алтайский, Быстроистокский, Смоленский районы);
- Рубцовская – 2 территориальных образования с количеством проживающего населения 163,8 тысяч (в г. Рубцовск – 141,6 тыс. населения, Рубцовский район – 22,2 тыс. населения);
- Баевская – 2 территориальных образования с количеством проживающего населения 20363 человека (Баевский, Панкрушихинский районы).

Зона низких показателей превалентности (показатель менее 125,1 на 100,0 тыс. населения) представлена 10 сельскими районами с количеством проживающего населения 117 517 человек, находящиеся в приграничных областях с Республикой Алтай, Казахстаном и Новосибирской областью (Немецкий, Петропавловский, Советский, Солонешенский, Суетский, Табунский, Тюменцевский, Угловский, Усть-Калманский, Хабарский районы).

Зоны высоких показателей превалентности имели социально-экономические условия, определившие уровень распространения туберкулеза. Барнаульская зона является самой густонаселенной с развитой промышленностью, а, следовательно, наиболее привлекательна для занятости населения. Миграцию молодежи в эту зону обеспечивают расположенные преимущественно здесь учебные заведения. Для этой зоны характерен высокий уровень развития здравоохранения. Одним из аспектов, влияющих на распространение туберкулеза, является крупная сеть пенитенциарных учреждений,

которые способствовали развитию эпидемического процесса туберкулеза в конце 90-х начале 2000-х. годов.

В Бийской зоне заболеваемости городского населения способствовало наличие пенитенциарных учреждений, как для взрослых, так и для подростков. Высокий уровень заболеваемости в Солтонском и Ельцовском районах мог быть связан с отдаленностью их от специализированных медицинских организаций и нерегулярностью раннего выявления больных туберкулезом.

Территориальный анализ показателей превалентности ВИЧ-инфекции в крае также свидетельствовал о преобладании территорий, характеризующихся средним уровнем (в диапазоне от 205,9 до 843,2 на 100 тыс. населения). В состав этой зоны входили 44 территориальных образования с количеством проживавшего населения 750,55 тыс. человек.

Были определены четыре зоны высоких показателей превалентности (показатель от 843,2 до 1158,3 на 100 тыс. населения), которые преимущественно совпадали с установленными при туберкулезе:

- Барнаульская – включившая 8 территориальных образований с количеством проживающего населения 986,5 тыс. человек, в том числе три города (Барнаул, Новоалтайск, Заринск – 817,4 тыс. населения) и 5 района (Заринский, Калманский, Павловский, Первомайский, Тальменский районы с 169,1 тыс. населения);
- Бийская – 6 территориальных образований с количеством проживающего населения 287,8 тыс. человек, в том числе 1 город (Бийск – 209,2 тыс. населения) и 5 районов (Бийский, Ельцовский, Зональный, Красногорский, Солтонский – 78,6 тыс. населения);
- Белокурихинская – 3 территориальных образования с количеством проживающего населения 51,1 тыс. человек, в том числе один город (Белокуриха – 15,2 тыс. населения) и 2 района (Смоленский, Советский – 35,9 тыс. населения);
- Рубцовская – 2 территориальных образования с количеством проживающего населения 163, 8 тыс. человек (Рубцовск – 141,6 тыс. населения, Рубцовский район – 22,2 тыс. населения).

Зона низких показателей превалентности (показатель менее 205,9 на 100 тыс. населения) представлена 6 сельскими районами с количеством проживавшего населения 77406 человек, находящимися в Каменской группе и граничащими с Новосибирской областью (Благовещенский, Бурлинский, Крутихинский, Романовский, Суетский, Тюменцевский).

Зоны высоких показателей превалентности определялись негативными социально-экономическими условиями развития края преимущественно в конце 1990-х начале 2000-

х годов. Они характеризовались высоким уровнем наркомании, проституции, наличием миграционных потоков населения (беженцев, переселенцев) при распаде СССР, безработицы, преступности, детской беспризорности.

Барнаульская и Бийская зоны имели высокую плотность преимущественно городского населения. Наличие высших и средних учебных заведений определяло миграцию молодежи в эти зоны. Вовлечение молодежи в наркоманию при низком уровне социально-экономического развития региона обеспечило быстрое развитие эпидемического процесса данной инфекции. Одним из аспектов, влияющих на распространение ВИЧ-инфекции, являлась крупная сеть пенитенциарных учреждений, способствующих развитию эпидемии ВИЧ, связанной с потребителями инъекционных наркотиков.

Белокурихинская зона, в состав которой входили 3 территориальных образования (1 город и 2 района) помимо общих факторов риска ВИЧ имеет мощную курортную сеть учреждений федерального уровня и является туристическим регионом. Данный аспект определяет большие миграционные процессы, способствующие развитию эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

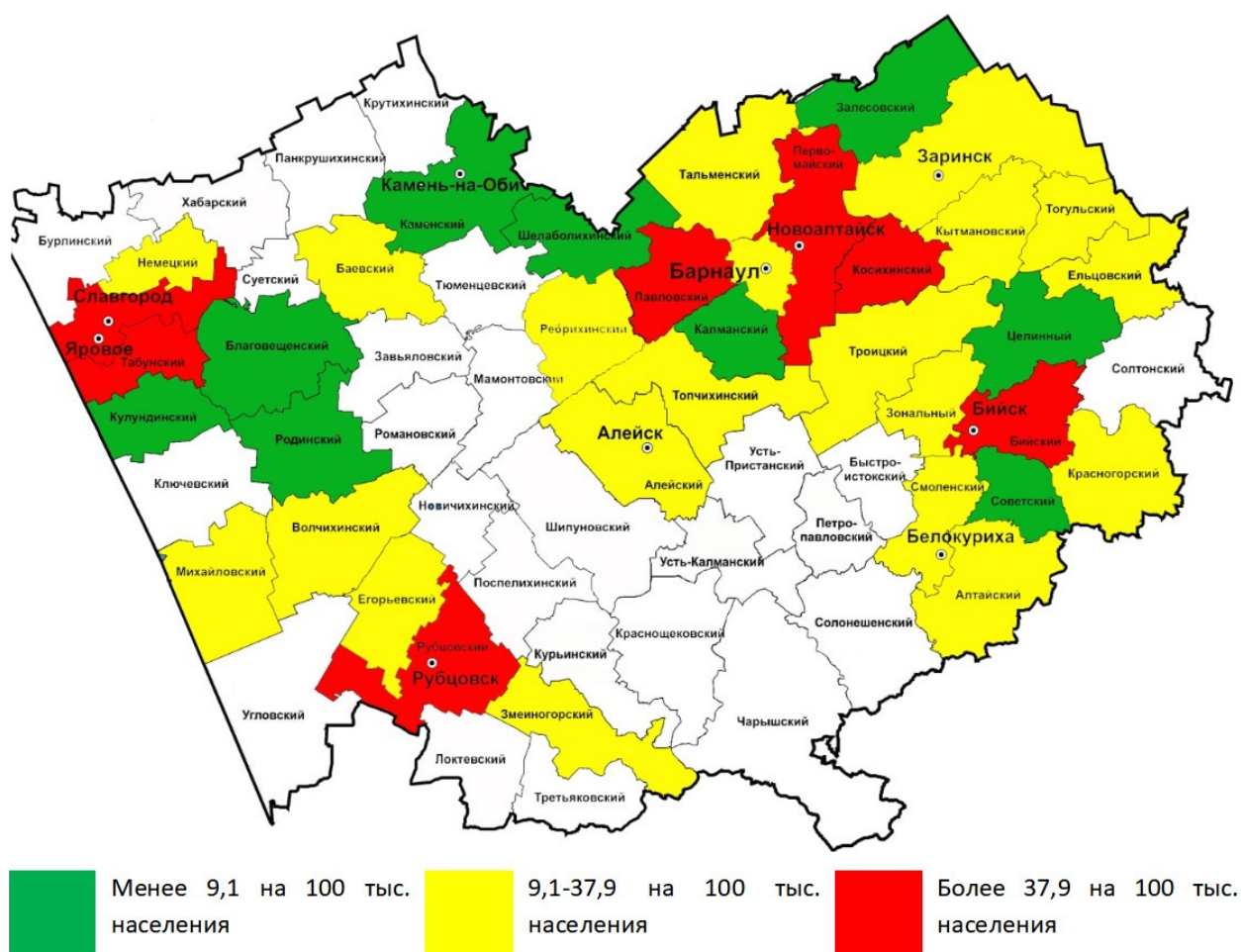
Территориальной особенностью ВИЧ-инфекции является наличие поселений, имеющих высокие показатели превалентности (Красногорский – 887,6, Ельцовской – 865,6 на 100 тыс. населения) и находящихся на границе с Кемеровской областью. Для данных территорий характерны отдаленность от краевого центра, низкий уровень занятости населения. Исходя из этого и при наличии трудоустройства в промышленных районах Кемеровской области, где высоки уровни ВИЧ-инфекции (1166,4 на 100 тыс. населения, выше Алтайского края в 1,8 раза) возможно инфицирование и распространение ВИЧ в районах Алтайского края.

Территориальное распределение заболеваемости сочетанной патологией (Туберкулез и ВИЧ) в 2019 г. повторяет зонирование превалентности ВИЧ-инфекции в 4-х основных зонах, имеющих высокие показатели (более 26,5 на 100 тыс. населения): Барнаульской, Бийской, Белокурихинской и Рубцовской (рис. 1). Эти зоны насчитывают меньшее количество территориальных образований:

- Барнаульская – 6 территориальных образований, с количеством проживающего населения 926,7 тыс. человек, в том числе два города (Барнаул, Новоалтайск – 771,5 тыс. населения) и 4 района (Косихинский, Павловский, Первомайский, Тальменский районы – 155,2 тыс. населения);
- Бийская – 5 территориальных образований, с количеством проживающего населения 297 тыс. человек, в том числе один город (Бийск – 209,2 тыс. населения) и 4 района (Зональный, Бийский, Красногорский, Троицкий районы с населением 87,8 тыс. населения);

- Белокурихинская – 3 территориальных образования, с количеством проживающего населения 62 тыс. человек, в том числе один город (Белокуриха – 15,2 тыс. населения) и 2 района (Алтайский, Смоленский – 46,8 тыс. населения);
- Рубцовская – 2 территориальных образования, с количеством проживающего населения 163,8 тыс. человек, в том числе один город (Рубцовск – 141,6 тыс. населения) и 1 район (Рубцовский – 22,2 тыс. населения).

Рис. 1. Заболеваемость сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на различных территориях Алтайского края в 2019 г.



При анализе территориального распределения сочетанной патологии (туберкулез и ВИЧ) установлена пятая зона (Славгородская), имеющая высокие показатели – 43,9 на 100 тыс. населения. Ее формирование отмечается на фоне средних показателей превалентности ВИЧ (804,1 на 100 тыс. населения) и туберкулеза (185,9 на 100 тыс. населения). Однако социально-экономическое развитие региона, связанное с быстрым развитием курортной зоны в п. Яровое и туризма прогностически определяют как рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, так и сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ.

Анализ корреляционных зависимостей между заболеваемостью сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) населения высокого риска и заболеваемостью туберкулезом

выявил наличие прямой корреляционной связи средней силы ($r=0,64$; $p<0,001$) и прямой корреляционной связи высокой силы ($r=0,89$; $p<0,001$) с ВИЧ инфекцией. Это определяет тенденцию к росту заболеваемости сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция населения Алтайского края в целом при сохраняющихся тенденциях развития эпидемических процессов заболеваемостью туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Заключение

Территориальное распределение заболеваемости сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ) в 2019 г. повторяло зонирование превалентности ВИЧ-инфекции и туберкулеза в 4-х основных зонах, имеющих высокие показатели (более 37,0 на 100,0 тыс. населения): Барнаульской, Бийской, Белокурихинской и Рубцовской с меньшим количеством территориальных образований в 1,8 раза и населения на 36,7%.

Зоны высоких показателей превалентности ВИЧ-инфекции и туберкулеза определялись негативными социально-экономическими условиями развития края преимущественно в конце 1990-х начале 2000-х. годов. Вовлечение молодежи в наркоманию при низком социально-экономическом уровне региона обеспечило быстрое развитие эпидемического процесса данной инфекции.

Современные социально-экономические условия, характеризующиеся развитием курортного дела и туризма, определили формирование новых зон высокого уровня заболеваемости (Белокурихинская, Славгородская).

Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., Сеницын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95(9): 8-18. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18
2. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2017; 9(4): 7-16. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16
3. Кульчавеня Е.В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем востоке. *Журнал инфектологии* 2018;10(4):89-95. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-89-95
4. Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Ковалев Н.Ю., Огурцова С.В., Симакина О.Е., Загдын З.М., Беляков Н.А. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза – в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2021; 13(1): 7-16. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-7-16
5. Global AIDS Response Progress Reporting 2016. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/MYS_narrative_report_2016.pdf

6. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update, Geneva: World Health Organization; 2019.

7. Фролова О.П., Щукина И.В., Новоселова О.А., Волик М.В., Стаханов В.А., Казенный А.Б. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких* 2014; 91(4): 26-31.

8. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития. *Медицинский альянс* 2013; (3): 5-24.

Tuberculosis and HIV Infection: Spatial Distribution of Prevalence in the Altai Territory

Asmanova M. A.

Lecturer, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology

Lukyanenko N. V.

Doctor of Medicine, Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Corresponding author: Asmanova Maria; **e-mail:** latmaria@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

The aim of the study is to analyze the spatial distribution of the prevalence of tuberculosis, HIV infection and combined pathology in the Altai Territory. **Materials and methods.** The statistical data provided by the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Altai Territory, the Ministry of Health of the Altai Territory, Center for the Prevention and Control of AIDS and Other Infectious Diseases, Altai Tuberculosis Dispensary on the incidence of tuberculosis and HIV infection were used. The ranking was carried out by the method of sigma deviations for all administrative territories of the Altai Territory for 2019, and the cartogram was plotted. Statistical processing and graphical representation of the data obtained was carried out using the programs Statistica 13.0, Microsoft Excel 2014, and ArcGIS. The preparation of the text of the work was carried out using the Microsoft Word 2014 program. **Results.** A territorial analysis of TB prevalence, HIV infection and the incidence of combined pathology indicated the spread of the zone characterized by an average incidence rate. The zones of high TB prevalence are defined as 5 territories (from 270.5 to 479.4.0 per 100 thousand population). Also, Barnaul, Biysk, Belokurikhinskaya and Rubtsovskaya were defined as zones of high prevalence of HIV infection (from 843.2 to 1158.3 per 100 thousand population). The territorial distribution of the incidence of combined pathology (Tuberculosis + HIV) mirrors the zoning of HIV prevalence in 4 main zones, and the fifth zone (Slavgorod) is set. **Conclusion.** The zones of high prevalence of HIV infection and tuberculosis were determined by the negative socio-economic conditions of the region's development. The involvement of young people in drug addiction at a low socio-economic level of the region ensured the rapid development of the epidemic process of this infection. Modern conditions characterized by the development of resort business and tourism have determined the formation of new zones with a high incidence rate.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, combined pathology, ranking, cartogram

References

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberkulez, sochetanny s VICH-infektsiy, v stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii [Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian federation and the world]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]* 2017; 95(9): 8-18. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18 (In Russ.)
2. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Tuberkulez i VICH-infektsiya: epidemicheskaya situatsiya v Rossii i v mire za poslednie desyat' let, osobennosti vyyavleniya i diagnostiki. [Tuberculosis and HIV infection: epidemic situation in Russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis]. *VICH-infektsiya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]* 2017; 9(4): 7-16. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16 (In Russ.)
3. Kulchavenya E.V. Vliyanie VICH-infitsirovannosti na strukturu vnelegochnogo tuberkuleza v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. [The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East]. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]* 2018;10(4):89-95. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-89-95 (In Russ.)
4. Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Kovalev N.Yu., Ogurtsova S.V., Simakina O.E., Zagdyn Z.M., Belyakov N.A. Epidemiologiya trekh koinfektsiy: VICH, virusnogo gepatita i tuberkuleza – v Vologodskoy oblasti kak model' razvitiya infektsiy v Severo-Zapadnom federal'nom okruge. [Epidemiology of three coinfections: HIV, viral hepatitis and tuberculosis in the Vologda region as a model of infection development in the northwestern federal district]. *VICH-infektsiya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]* 2021; 13(1): 7-16. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-7-16 (In Russ.)
5. Global AIDS Response Progress Reporting 2016. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/MYS_narrative_report_2016.pdf
6. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update, Geneva: World Health Organization; 2019.
7. Frolova O.P., Shchukina I.V., Novoselova O.A., Volik M.V., Stakhanov V.A., Kazennyy A.B. Sostoyanie kontingenta bol'nykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiy, v Rossiyskoy Federatsii, mezhsektoral'noe i mezhvedomstvennoe vzaimodeystvie pri organizatsii protivotuberkuleznoy pomoshchi bol'nym VICH-infektsiy [Status of patients with TB/HIV co-infection in the Russian Federation, inter-sectoral and interdepartmental interaction in the organization of TB care to HIV-infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Disease]* 2014; (4): 26-31. (In Russ.)
8. Yablonsky P.K. Yablonskiy P.K. Rossiyskaya ftiziatriya segodnya – vybor puti razvitiya [The Russian Phthisiology today – the choice of development path]. *Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance]* 2013; (3):5-24. (In Russ.)

Сравнение сложности распознавания символов ETDRS для русскоговорящих и англоговорящих исследуемых

Шедли Мехди
аспирант

Головченко А. В.
аспирант

Сипливый В. И.
к.м.н., доцент, кафедра глазных болезней

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗРФ (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Шедли Мехди; **e-mail:** Chedly.mehdi91@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье проведено сравнение сложности распознавания символов в таблицах ETDRS для англоязычных (по данным литературы) и русскоязычных (собственные данные) испытуемых. В обоих случаях сложность оптотипа определялась как частное от деления количества ошибок при распознавании данного символа в дискриминантных стоках на количество предъявления его в этих строках. Сравнение таблиц сопряженности распознавания каждого оптотипа проводили с помощью точного теста Фишера. Среди символов, статистически значимо различающихся по трудности распознавания, отсутствующий в русском алфавите символ **S** распознавался лучше русскоговорящими, а символ **Z** – носителями английского языка. В тоже время общий для обоих алфавитов символ **H** легче узнавался англоговорящими. Полученные результаты свидетельствуют, что носительство языка может сказываться на способности к распознаванию оптотипов. Данный факт может затруднять сравнение результатов визометрии в разных популяциях, даже в том случае, если применяются единые таблицы с общими для разных алфавитов символами.

Ключевые слова: визометрия, острота зрения, таблицы ETDRS, сложность оптотипов

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-11-18

Для цитирования: Шедли Мехди, Головченко А. В., Сипливый В. И. Сравнение сложности распознавания символов ETDRS для русскоговорящих и англоговорящих исследуемых. *Медицина* 2022; 10(1): 11-18.

Введение

Разработанная в начале 80-х годов 20 века методика проверки остроты зрения в рамках исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [1] сейчас стала «золотым стандартом», рекомендуемым для применения в офтальмологических клинических исследованиях [2-4]. Таблицы, используемые в этой методике, содержат 10 оптотипов Sloan (**S, D, N, V, R, Z, K, H, O, C**), являющихся буквами латинского алфавита. Согласно проведенным разработчиками исследованиям, эти символы обладают сравнимой узнаваемостью у англоязычных исследуемых. Таблицы ETDRS были скомпонованы таким образом, чтобы суммарная сложность узнавания символов в разных строках таблицы

была примерно одинаковой [1]. По результатам ETDRS была уточнена сложность распознавания отдельных символов и предложены новые комбинации символов в строчках, для минимизации разности в относительной сложности распознавания [5]. Позже, на основании ETDRS стандарта, велись разработки альтернативных дизайнов таблиц и усовершенствование методики визометрии, с целью уменьшения времени исследования, снижения вариабельности при повторном исследовании, использования в цифровых устройствах предъявления и адаптации для детей [3,6-12].

Одним из заметных недостатков ETDRS таблиц является тот факт, что некоторые символы латинского алфавита могут иметь повышенную сложность узнавания в популяциях, где этот алфавит не применяется. В настоящий момент разработаны таблицы ETDRS с использованием общих для латинского и кириллического алфавита символов [13]. Эти таблицы применялись и в русскоязычной среде [14]. Однако вопрос о сложности распознавания одних и тех же символов в разноязычных популяциях так и не был подробно исследован.

Цель исследования

Цель настоящего исследования – изучение сравнительной сложности узнавания оптотипов Sloan (используемых в оригинальных таблицах ETDRS) в русскоязычной популяции и сравнение их узнаваемости с данными полученными в популяции носителей английского языка.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 100 совершеннолетних русскоязычных добровольцев (59 женщин и 41 мужчина), знающих латинский алфавит. Добровольцы имели различный уровень знания английского языка (начиная от базовых знаний), но английский не был их родным. Средний возраст в группе – 23,8 года.

Все проводимые в исследовании процедуры соответствовали принципам, изложенным в Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. Каждый исследуемый перед проведением измерений был подробно информирован о предстоящих процедурах и дал согласие на их проведение.

Исследование остроты зрения проводилось одним исследователем с применением 3-х таблиц ETDRS (Chart R, Chart 1, Chart 2) согласно стандартному протоколу [1]. Для предъявления таблиц применяли диафаноскопический осветитель Illuminator Cabinet производства компании Precision Vision, США. Исследование проводилось с расстояния 1

и 4 метра. Все прочитанные символы для каждой таблицы регистрировались в стандартном оценочном листе.

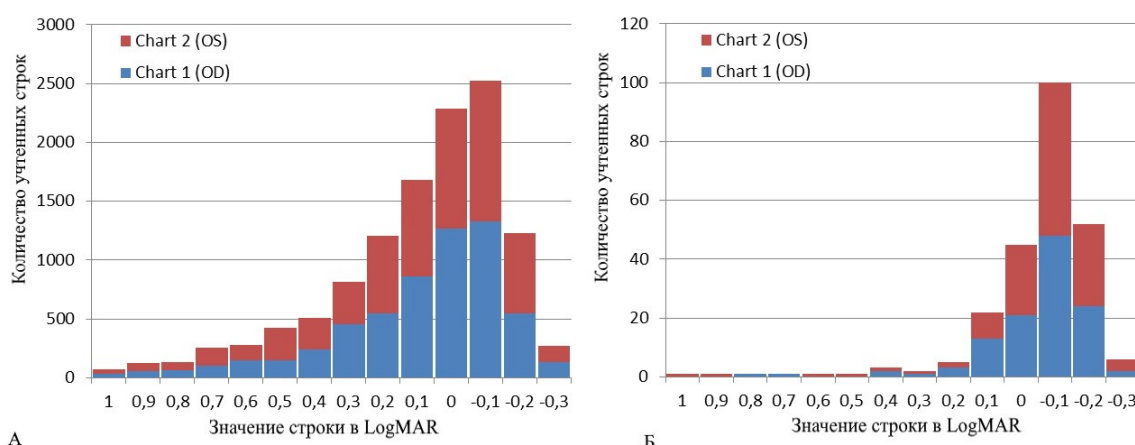
Для расчёта сложности узнавания оптопиков, применяли алгоритм, предложенный Ferris F.L. et al. [5] для определения ее в англоязычной популяции по результатам ETDRS. Согласно этому алгоритму учитывались только строки, где испытуемый смог прочесть от 1 до 4 символов из 5-ти имеющихся (дискриминантные строки). Строки где испытуемый не смог узнать ни одного символа или полностью распознанные строки не считались дискриминантными. Учитывались только таблицы Chart 1 (для правого глаза) и Chart 2 (для левого глаза), которые исследуемый читал с максимальной очковой коррекцией, подобранной по таблице Chart R. Сложность оптопика определялась как частное от деления количества ошибок при распознавании данного символа в дискриминантных строках на количество предъявления его в этих строках.

Сравнение таблиц сопряженности распознавания каждого оптопика проводили с помощью точного теста Фишера. Статистическую обработку проводили в программе R версия 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing).

Результаты

Для обоих глаз была насчитана 241 дискриминантная строка. Графики их количества в эксперименте и по литературным данным представлен на рис. 1. Красная часть каждого столбика характеризует количество дискриминантных строк на Chart 1 (правые глаза), синяя часть – на Chart 2 (левые глаза).

Рис. 1. Графики количества дискриминантных строк.



А – по литературным данным в англоязычной популяции (по Ferris et al. 1993 [5]).

Б – экспериментальные данные, полученные в русскоязычной популяции.

На рис. 2 и в таблице 1 представлен процент ошибок по каждому оптопиту по сравнению с литературными данными.

Рис. 2. Для каждого опто типа Sloan показан процент ошибок в дискриминантных строках. Синие столбики – собственные данные (русскоязычная популяция), красные столбики – литературные данные (по Ferris et al. 1993 [5]), англоязычная популяция.

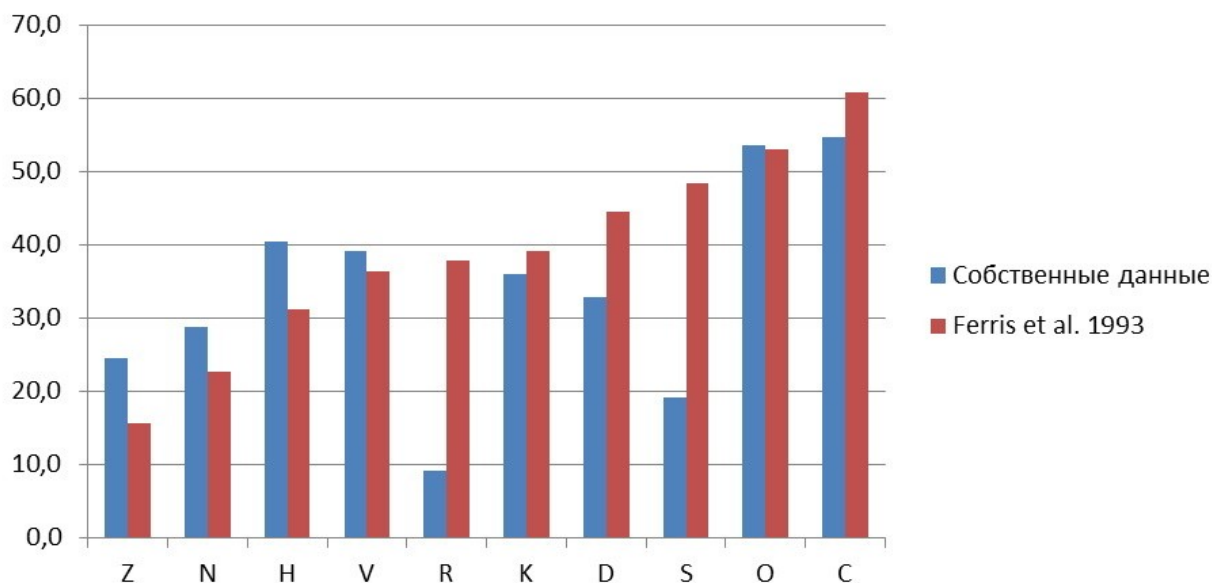


Таблица 1. Статистика распознавания опто типов в дискриминантных строках.

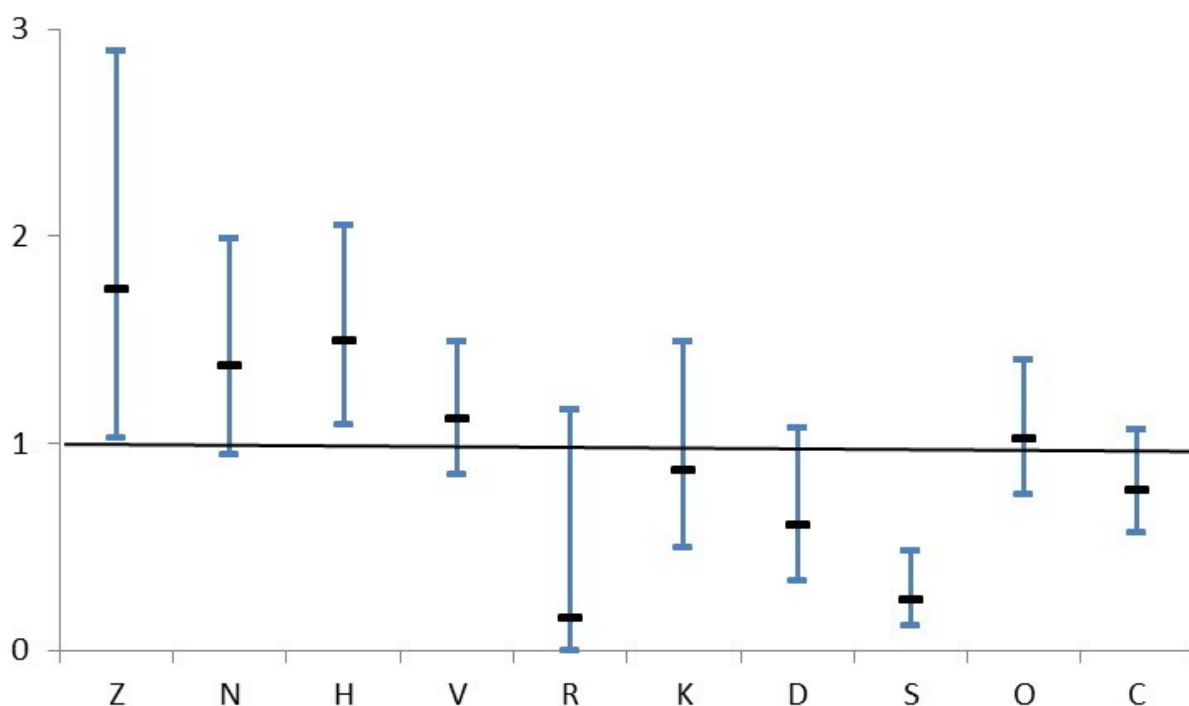
Оптитип Sloan	Z	N	H	V	R	K	D	S	O	C
Собственные данные, русскоязычные испытуемые.										
Ошибки	22	44	72	89	1	23	20	12	96	98
Прочтено верно	68	109	106	138	10	41	41	51	83	81
Кол-во предъявлений	90	153	178	227	11	64	61	63	179	179
Процент ошибок	24,4%	28,8%	40,4%	39,2%	9,1%	35,9%	32,8%	19,0%	53,6%	54,7%
Литературные данные [5], англоязычные испытуемые										
Ошибки	699	1427	2177	2400	1955	2241	2548	2388	3806	3429
Прочтено верно	3785	4874	4802	4190	3222	3487	3194	2543	3382	2216
Кол-во предъявлений	4484	6301	6979	6590	5177	5728	5742	4931	7188	5645
Процент ошибок	15,6%	22,6%	31,2%	36,4%	37,8%	39,1%	44,4%	48,4%	53,0%	60,7%
Сравнение сложности чтения опто типов в таблицах сопряженности узнавание/ошибка										
p (значения менее 0,05 обозначены *)	0,028*	0,079	0,011*	0,400	0,062	0,699	0,091	<0,0001*	0,880	0,120
Отношение шансов по таблице сопряженности	1,751	1,379	1,498	1,126	0,165	0,873	0,611	0,251	1,028	0,782
Доверительный интервал (95%)	1,023	0,943	1,090	0,849	0,004	0,498	0,339	0,121	0,755	0,573
отношения шансов	2,892	1,984	2,049	1,488	1,160	1,494	1,071	0,478	1,401	1,068

С помощью точного критерия Фишера было проведено исследование согласия по таблицам сопряженности (узнавание/ошибка) для каждого опто типа. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия между читаемостью в русскоязычной и англоязычной популяциях были выявлены для опто типов Z, H и S. Различия в читаемости данных

оптотипов нельзя объяснить случайными причинами. В русскоязычной популяции символ **S** распознавался лучше, а символы **Z** и **H** – хуже, чем в англоязычной популяции.

Согласно полученным по таблицам сопряженности отношениям шансов ошибочного чтения оптотипов, наиболее близкими по сложности распознавания оказались оптотипы **O**, **C**, **K** и **V**. На рис. 3 представлены отношения шансов ошибок распознавания и их 95% доверительные интервалы.

Рис. 3. Отношение шансов ошибок распознавания (черные метки) и их 95% доверительный интервал (синие линии). Горизонтальной чертой отмечено отношение шансов равное единице.



Обсуждение

Наиболее обоснованное предположение, что менее знакомые символы латинского алфавита будут распознаваться хуже знакомых, используемых как в русском, так и в латинском алфавитах [13,14], подтвердилось не полностью. Среди символов статистически значимо различающихся по трудности распознавания, отсутствующий в русском алфавите символ **S** распознавался лучше русскоговорящими, а символ **Z** – носителями английского языка. В тоже время общий для обоих алфавитов символ **H**, по какой-то причине, статистически значимо легче узнавался англоговорящими. Наиболее близкими по сложности распознавания в разноязыких копуляциях оказались символы **O**, **C**, **K** и **V** (отношение шансов ошибочного чтения ближе всего к 1).

Судя по результатам исследования, носительство языка может сказываться на способности к распознаванию оптических типов. Данный факт может затруднять сравнение результатов визометрии в разных популяциях, даже в том случае, если применяются единые таблицы с общими для разных алфавитов символами.

Литература

1. Ferris F.L., Kasso A., Bresnick G.H., Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol.* 1982; 94(1): 91-96. doi: 10.1016/0002-9394(82)90197-0
2. Mataftsi A., Koutsimpogeorgos D., Brazitikos P., Ziakas N., Haidich A.B. Is conversion of decimal visual acuity measurements to logMAR values reliable? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(7): 1513-1517. doi: 10.1007/S00417-019-04344-9
3. Anstice N.S., Jacobs R.J., Simkin S.K., Thomson M., Thompson B., Collins A.V. Do picture-based charts overestimate visual acuity? Comparison of Kay Pictures, Lea Symbols, HOTV and Keeler logMAR charts with Sloan letters in adults and children. *PLoS One.* 2017; 12(2). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0170839
4. Holladay J.T. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(2): 287-290. doi: 10.1016/J.JCRS.2004.01.014
5. Ferris F.L., Freidlin V., Kasso A., Green S.B., Milton R.C. Relative letter and position difficulty on visual acuity charts from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(6): 735-740. doi: 10.1016/S0002-9394(14)73474-9
6. Cooke M.D., Winter P.A., McKenney K.C., Packard K.L., Williams V., Dorsey E.A., Szabo A., Visotcky A., Warren C.C., Wiostko W.J., Weinberg D.V., Kim J.E., Han D.P. An innovative visual acuity chart for urgent and primary care settings: validation of the Runge near vision card. *Eye* 2019 337. 2019; 33(7): 1104-1110. doi: 10.1038/s41433-019-0372-8
7. Beck R.W. A Randomized Trial of Prescribed Patching Regimens for Treatment of Severe Amblyopia in Children. *Ophthalmology.* 2003; 110(11): 2075-2087. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2003.08.001
8. Leat S.J., Yakobchuk-Stanger C., Irving E.L. Differential visual acuity – A new approach to measuring visual acuity. *J Optom.* 2020; 13(1): 41-49. doi: 10.1016/J.OPTOM.2019.04.002
9. Shah N., Laidlaw D.A.H., Rashid S., Hysi P. Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. *Eye.* 2012; 26(4): 593-600. doi: 10.1038/EYE.2011.333
10. Siktberg J., Hamdan S., Liu Y., Chen Q., Donahue S.P., Patel S.N., Sternberg P., Robinson J., Kammer J.A., Gangaputra S.S. Validation of a Standardized Home Visual Acuity Test for Teleophthalmology. *Ophthalmol Sci.* 2021; 1(1): 100007. doi: 10.1016/J.XOPS.2021.100007
11. Stulova A.N., Semenova N.S., Akopyan V.S. Visual acuity assessment: Historical overview and current trends. *Vestn Oftalmol.* 2019; 135(6): 141-148. doi: 10.17116/OFTALMA2019135061141
12. Zhao L., Stinnett S.S., Prakalapakorn S.G. Visual Acuity Assessment and Vision Screening Using a Novel Smartphone Application. *J Pediatr.* 2019; 213: 203-210. doi: 10.1016/J.JPEDI.2019.06.021
13. Plainis S., Tzatzala P., Orphanos Y., Tsilimbaris M.K. A modified ETDRS visual acuity chart for European-wide use. *Optom Vis Sci.* 2007; 84(7): 647-653. doi: 10.1097/OPX.0B013E3180DC9A60
14. Фомина О.В., Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Стандартизация клинических исследований остроты зрения после имплантации мультифокальной интраокулярной линзы *Современные технологии в офтальмологии* 2015; (3): 169-173.

Comparison of ETDRS Charts Letter Recognition Difficulty for Russian and English-Speaking Subjects

Chedly Mehdi

Postgraduate

Golovchenko A. V.

Postgraduate

Siplivy V. I.

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Eye Diseases

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Chedly Mehdi **e-mail:** Chedly.mehdi91@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

We compared the difficulty of letter recognition in ETDRS charts for English-speaking (according to literature) and Russian-speaking (own data) subjects. In both cases, the proportion of incorrect recognitions was calculated for each letter by dividing the total number of times that letter was read incorrectly on discriminant lines by the total number of times that letter appeared on discriminant lines. Comparison of recognition difficulty for each letter was performed by Fisher's exact test. Among the letters, that significantly differ in recognition difficulty and absent in the Russian alphabet, symbol **S** was recognized better by Russian speakers, and symbol **Z** was better recognized by native English speakers. At the same time, the symbol **H** (common to both alphabets) was significantly easier to recognize by English speakers. Obtained results indicate that native language may affect the ability to recognize optotypes. This may present some difficulty in comparing the results of visometry in different populations, even if charts with letters common to different alphabets are used.

Keywords: visometry, visual acuity, ETDRS tables, complexity of optotypes

References

1. Ferris F.L., Kassoff A., Bresnick G.H., Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(1):91-96. doi: 10.1016/0002-9394(82)90197-0
2. Mataftsi A., Koutsimpogeorgos D., Brazitikos P., Ziakas N., Haidich A.B. Is conversion of decimal visual acuity measurements to logMAR values reliable? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(7): 1513-1517. doi: 10.1007/S00417-019-04344-9
3. Anstice N.S., Jacobs R.J., Simkin S.K., Thomson M., Thompson B., Collins A.V. Do picture-based charts overestimate visual acuity? Comparison of Kay Pictures, Lea Symbols, HOTV and Keeler logMAR charts with Sloan letters in adults and children. *PLoS One.* 2017; 12(2). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0170839
4. Holladay J.T. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(2): 287-290. doi: 10.1016/J.JCRS.2004.01.014
5. Ferris F.L., Freidlin V., Kassoff A., Green S.B., Milton R.C. Relative letter and position difficulty on visual acuity charts from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(6): 735-740. doi: 10.1016/S0002-9394(14)73474-9
6. Cooke M.D., Winter P.A., McKenney K.C., Packard K.L., Williams V., Dorsey E.A., Szabo A., Visotcky A., Warren C.C., Wiostko W.J., Weinberg D.V., Kim J.E., Han D.P. An innovative visual acuity chart for urgent and primary care

settings: validation of the Runge near vision card. *Eye* 2019 337. 2019; 33(7): 1104-1110. doi: 10.1038/s41433-019-0372-8

7. Beck R.W. A Randomized Trial of Prescribed Patching Regimens for Treatment of Severe Amblyopia in Children. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2075-2087. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2003.08.001

8. Leat S.J., Yakobchuk-Stanger C., Irving E.L. Differential visual acuity – A new approach to measuring visual acuity. *J Optom*. 2020; 13(1): 41-49. doi: 10.1016/J.OPTOM.2019.04.002

9. Shah N., Laidlaw D.A.H., Rashid S., Hysi P. Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. *Eye*. 2012; 26(4): 593-600. doi: 10.1038/EYE.2011.333

10. Siktberg J., Hamdan S., Liu Y., Chen Q., Donahue S.P., Patel S.N., Sternberg P., Robinson J., Kammer J.A., Gangaputra S.S. Validation of a Standardized Home Visual Acuity Test for Teleophthalmology. *Ophthalmol Sci*. 2021; 1(1): 100007. doi: 10.1016/J.XOPS.2021.100007

11. Stulova A.N., Semenova N.S., Akopyan V.S. Visual acuity assessment: Historical overview and current trends. *Vestn Oftalmol*. 2019; 135(6): 141-148. doi: 10.17116/OFTALMA2019135061141

12. Zhao L., Stinnett S.S., Prakalapakorn S.G. Visual Acuity Assessment and Vision Screening Using a Novel Smartphone Application. *J Pediatr*. 2019; 213: 203-210. doi: 10.1016/J.JPEDS.2019.06.021

13. Plainis S., Tzatzala P., Orphanos Y., Tsilimbaris M.K. A modified ETDRS visual acuity chart for European-wide use. *Optom Vis Sci*. 2007; 84(7): 647-653. doi: 10.1097/OPX.0B013E3180DC9A60

14. Fomina O.V., Maljugin B.Je., Morozova T.A. Standartizacija klinicheskikh issledovanij ostroty zrenija posle implantacii mul'tifokal'noj intraokuljarnoj linzy [Standardization of visual acuity measurement after implantation of a multifocal intraocular lens] *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii [Modern Technologies in Ophthalmology]* 2015; 3: 169-173 (In Russ.).

Разработка методик для установления норм качества новой фармацевтической субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

Метелев А. В.¹

химик-аналитик, лаборатория контроля качества

Казакова В. С.^{1,2}

к.фарм.н., начальник отдела контроля качества; доцент, кафедра фармацевтической технологии

Фадеева Д. А.²

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии

Бузов А. А.¹

к.т.н., заместитель директора

Чуев В. П.³

д.т.н., генеральный директор

1 – ООО «БЕЛФАРМАМЕД», г. Белгород, Российская Федерация

2 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, Российская Федерация

3 – АО «Опытно-экспериментальный завод «ВладМиВа» (АО «ОЭЗ»ВладМиВа)), г. Белгород, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Фадеева Дарья Александровна; **e-mail:** fadееva@bsu.edu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье изложены результаты разработки методик для установления подлинности и количественного определения новой активной фармацевтической субстанции (АФС) – кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. Для идентификации АФС использован метод ИК-спектроскопии, количественное определение проводили с использованием метода прямого ацидиметрического титрования в среде кислоты уксусной ледяной. Разработанные методики валидированы в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ и пригодны для дальнейшего использования в контроле качества при производстве кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.

Ключевые слова: активная фармацевтическая субстанция (АФС), кислота 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновая, контроль качества, идентификация, количественное определение

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-19-31

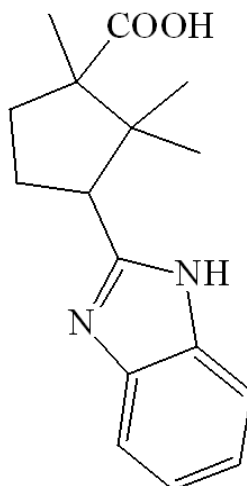
Для цитирования: Метелев А. В., Казакова В. С., Фадеева Д. А., Бузов А. А., Чуев В. П. Разработка методик для установления норм качества новой фармацевтической субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. *Медицина* 2022; 10(1): 19-31.

Введение

Современные требования к производству и контролю качества лекарственных средств предписывают обеспечить полноценную и всестороннюю оценку новых фармацевтических субстанций (ФС) на стадии фармацевтической разработки.

Новая фармацевтическая субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (эмпирическая формула $C_{16}H_{20}N_2O_2$) была синтезирована в ООО «БЕЛФАРМАМЕД» (рис.1). Установлено, что данная субстанция в дозе 50 мг/кг/сут проявляет наиболее выраженный кардиопротективный эффект по сравнению с эналаприлатом, 5 мг/кг; верапамилом, 5 мг/кг; карведилолом, 30 мг/кг, что выражается в улучшении показателей сократимости на доксорубициновой модели кардиомиопатий [1].

Рис. 1. Структурная формула кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.



Кислота 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновая представляет собой порошок белого или почти белого цвета. Он растворим в 96% спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в воде. Температура плавления составляет от 252°C до 258°C (с разложением).

Для вновь созданной молекулы с доказанным фармакологическим эффектом необходимо разработать нормы качества, отвечающие требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации 14 издания. Согласно ОФС.1.1.0006.15, фармацевтические субстанции представляют собой лекарственные средства, состоящие из одного или нескольких действующих веществ, обладающих фармакологической активностью.

Важнейшим аспектом при определении вводимых показателей норм качества ФС, а также их пределов является назначение субстанции. Вновь разработанная субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой предназначена для

изготовления нестерильных лекарственных препаратов. Таким образом, исходя из её физико-химических свойств и назначения были определены следующие показатели норм качества [2]:

1. Описание
2. Растворимость
3. Подлинность
4. Температура плавления
5. Удельное вращение
6. pH
7. Родственные примеси
8. Потеря в массе при высушивании
9. Сульфатная зола
10. Тяжелые металлы
11. Остаточные органические растворители
12. Микробиологическая чистота
13. Количественное определение

Одними из наиболее важных показателей качества ФС, несоответствие которых нормам является критическим, являются подлинность и количественное определение. Ввиду того, что кислота 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой не является фармакопейной, требуется разработка нормативной документации, и, соответственно, адекватных методик определения качества нового лекарственного вещества.

Задачей настоящего исследования стала разработка и валидация методик определения подлинности и количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции.

Материалы и методы исследования

Объекты исследования: новая фармацевтическая субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (М.м 272,35 г/моль), стандартный образец (СО) кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (стандартный образец предприятия), аттестованный в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0007.18. Стандартные образцы.

Растворители и реактивы: калия бромид (х.ч., ГОСТ 4160-74), кислота хлорная 70%-ная (х.ч., ТУ 6-09-2878), кислота уксусная ледяная (х.ч., ГОСТ 61-75), калий фталевокислый кислый (х.ч., ТУ 6-09-09-304).

Определение подлинности проводили с использованием ИК-спектрометра с Фурье-преобразователем Shimadzu FTIR 8300 (Япония) в диске с калия бромидом в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15. Спектрометрия в инфракрасной области. Количественное определение кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой проводили с использованием автоматического титратора Titroline 7000 («SI Analytics», Германия).

Методика определения подлинности кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

1-3 мг кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой, предназначенной для испытания, растирают с 150-200 мг тщательно измельченного и высушенного калия бромида. Смесь тщательно перетирают, добиваясь необходимой однородности, и прессуют диск при помощи гидравлического пресса в течение 2-5 мин.

Диск не пригоден для испытания, если в области прохождения луча на диске имеются трещины, или при визуальном осмотре он неоднороден по прозрачности, либо его пропускание при 2000 см⁻¹ (5 мкм) составляет менее 60% без компенсации при отсутствии специфической полосы поглощения. Образец испытуемого вещества и стандартный образец готовят по одной и той же методике и записывают спектры в рабочей области прибора в одних и тех же условиях. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны соответствовать по положению полосам поглощения в спектре стандартного образца.

Методика количественного определения кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной с использованием автоматического титратора с потенциометрической детекцией точки эквивалентности. Титрование проводят в трех повторностях. Параллельно проводят контрольный опыт (без добавления анализируемой субстанции). В качестве результата испытаний принимают среднее значение, полученное по результатам трех параллельных опытов.

Содержание (%) кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в субстанции определяется по формуле:

$$C = \frac{(V - V_{\text{ко}}) \cdot T \cdot M \cdot F_1 \cdot 100}{m \cdot F_2 \cdot (100 - W)},$$

V – объем титранта, пошедший на титрование образца, мл;

V_{ко} – объем титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, мл;

T – титр раствора кислоты хлорной (моль/л);

M – молекулярная масса кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (272,35 г/моль);

m – масса навески субстанции, г;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %

F₁ – коэффициент титратора 1 (0,1);

F₂ – коэффициент титратора 2 (1,0).

Фармацевтическая субстанция содержит не менее 99,0% и не более 102,0% C₁₆H₂₀N₂O₂ в пересчете на безводное вещество.

Результаты и обсуждение

Для определения подлинности кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой был использован метод ИК-спектроскопии как приоритетный метод при идентификации фармацевтических субстанций и рекомендованный Государственной Фармакопеей, согласно которой методики проверки подлинности подвергаются валидации при необходимости подтвердить их специфичность. После проведения пробоподготовки были получены спектры поглощения субстанции и стандартного образца (рис. 2,3).

Рис. 2. ИК-спектр субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

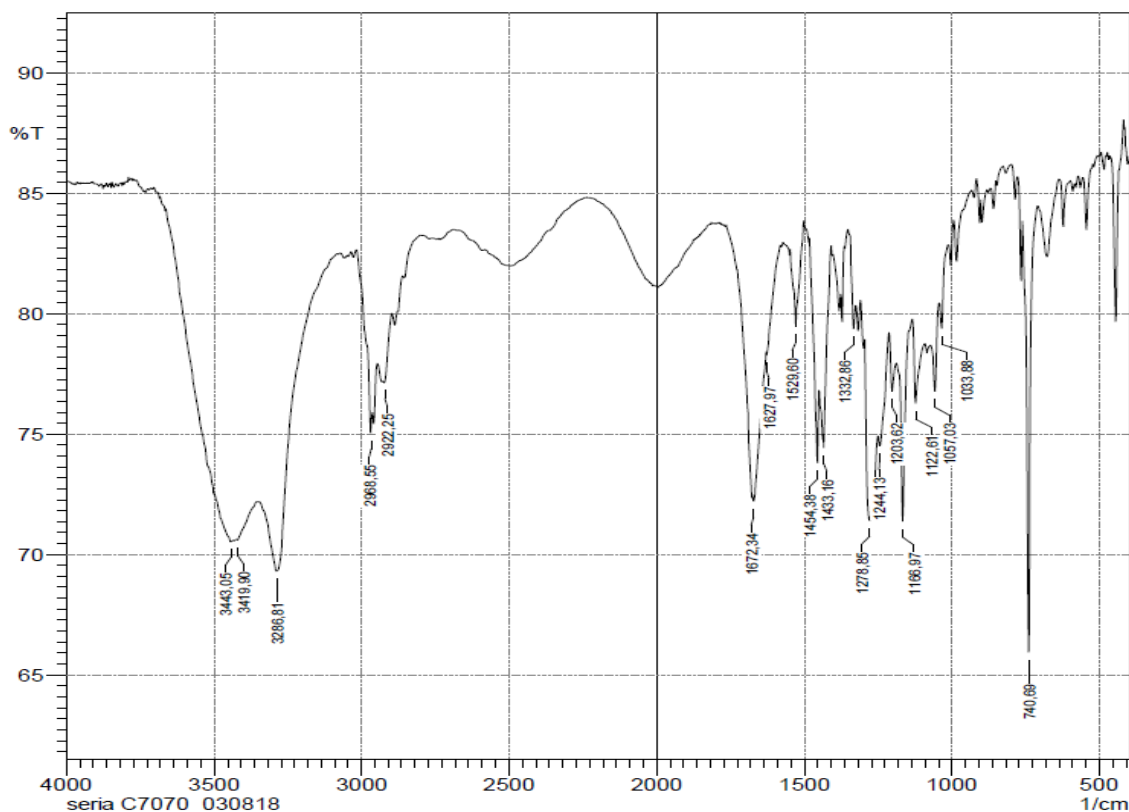
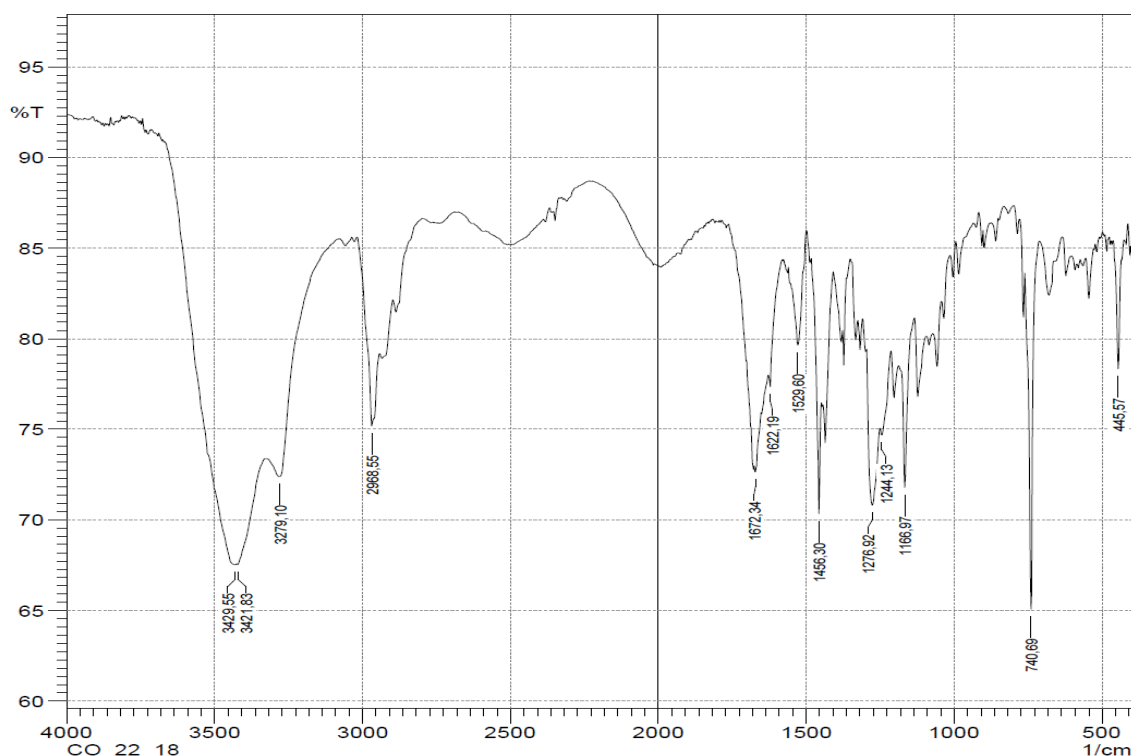


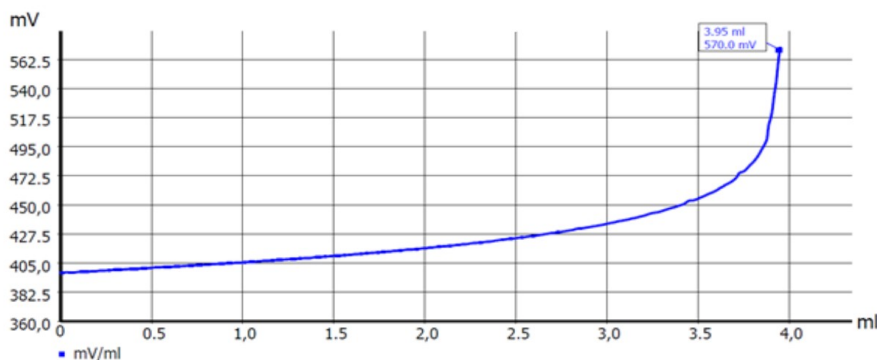
Рис. 3. ИК-спектр СО кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой



Критерием приемлемости методики по показателю «Специфичность» является соответствие по положению полос поглощения в спектре испытуемого образца полосам поглощения в спектре стандартного образца. Полученные результаты свидетельствуют о совпадении характеристических полос поглощения субстанции и стандартного образца, и, соответственно, о приемлемости данной методики.

Количественное определение фармацевтической субстанции проводили методом кислотно-основного титрования в неводных средах. Применение в контроле качества лекарственных средств автоматических титраторов позволяет снизить случайные ошибки, вызванные работой оператора, а также значительно повышает точность и снижает время анализа. Объект исследования имеет слабые основные центры, которые не позволяют проводить титрование в воде, поэтому в качестве растворителя была использована кислота уксусная ледяная, в качестве титранта использовали раствор кислоты хлорной.

Рис. 4. Типичная кривая при титровании кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.



На рисунке 4 представлена типичная титрограмма, формируемая программным обеспечением титратора Titroline 7000.

С использованием разработанной методики было проведено количественное определение содержания кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции трех серий (табл. 1).

Таблица 1. Результаты количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции

Номер серии	$C_i, \%$	$C \pm \Delta C, \%$	$\epsilon, \%$
011220	100,41	100,39 $\pm$ 0,18	0,18
	100,45		
	100,31		
021220	100,12	100,26 $\pm$ 0,34	0,34
	100,39		
	100,28		
031220	100,11	100,2 $\pm$ 0,2	0,23
	100,29		
	100,23		

Разработанная методика количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой была валидирована в соответствии с современными требованиями (ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик). При валидации проведена оценка аналитической методики по следующим характеристикам:

- 1) специфичности;
- 2) аналитической области;
- 3) линейности;
- 4) правильности;
- 5) прецизионности;

Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов.

При титровании холостого раствора (ледяной уксусной кислоты) объём раствора титранта, который был израсходован на титрование без добавления навески анализируемой субстанции составлял 0,01 мл – 0,02 мл, что составляет 0,2-0,4% от объёма титранта, необходимого для титрования 100% концентрации субстанции кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой при выполнении анализа согласно представленной методике, и сопоставимо с пределом допускаемой относительной погрешности вместимости бюретки ($\pm 0,15\%$), таким образом, разработанная методика специфична.

Аналитическая область методики – это интервал между верхним и нижним значением аналитических характеристик определяемого компонента в объекте анализа (его количества, концентрации, активности и т.п.). В этом интервале результаты, получаемые с использованием валидируемой методики, должны иметь приемлемый уровень правильности и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности. К величине аналитической области методик предъявляются следующие требования: методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120% от номинального значения определяемой аналитической характеристики, должна наблюдаться линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики (значение коэффициента регрессии R^2 должно составлять не менее 0,9970). Кроме того, методика характеризуется правильностью – отклонением среднего результата определений, выполненных с ее использованием, от значения, принимаемого за истинное.

Для оценки правильности методик количественного определения возможно использовать анализ с использованием валидируемой методики стандартных образцов или модельных смесей с известным содержанием (концентрацией) определяемого вещества с использованием метода добавок.

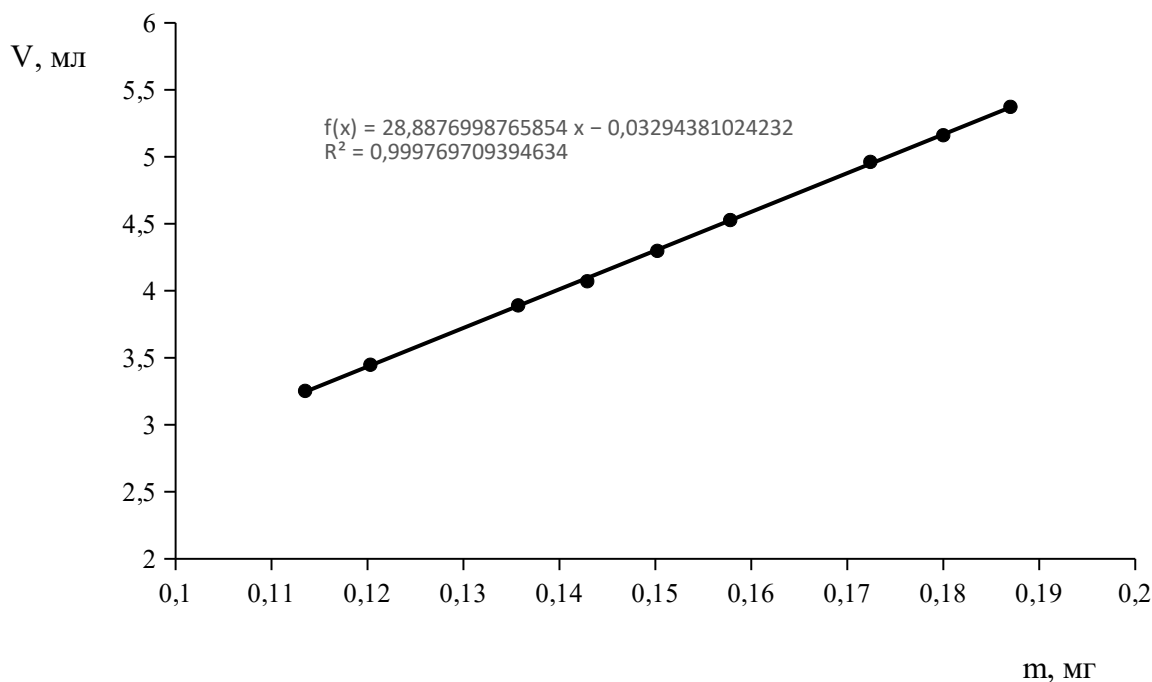
Ввиду того, что субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой является нефармакопейной, для исследования линейности был выбран расширенный диапазон 75% – 125% от номинального содержания субстанции в пробе, согласно методике (табл. 2).

Таблица 2. Результаты определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой методом добавок

Содержание ФС от номинала, %	Навеска, мг	Объем титранта, пошедшего на титрование, мл
75	0,1135	3,253
80	0,1203	3,448
90	0,1357	3,891
95	0,1429	4,071
100	0,1502	4,298
105	0,1578	4,528
115	0,1724	4,962
120	0,1800	5,161
125	0,1870	5,373

На рисунке 5 представлена линейная зависимость объема титранта, пошедшего на титрование, от навески исследуемого соединения, значение коэффициента регрессии R составило 0,9998. Таким образом, линейность методики количественного определения ФС подтверждена.

Рис. 5. Линейная зависимость расхода титранта от навески субстанции



Правильность методики подтверждали методом добавок, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты выполнения теста «Правильность» (метод добавок)

Масса навески (m1), мг	V, мл	Найдено, г	Масса добавки (m2), мг	Найдено, мг	Задано (m1+m2), мг	Получено (m1+m2), мг	Найдено от истинного значения, R %
61,1	1,753	61,5	59,7	58,6	120,8	120,1	99,4
61,2	1,758	61,7	61,8	61,9	123	123,6	100,5
60,3	1,732	60,8	61,2	61,2	121,5	122	100,4
60,7	1,752	61,5	90,6	90,3	151,3	151,8	100,3
60,7	1,738	61,0	90,8	90,5	151,5	151,48	100,0
60,6	1,728	60,6	90,8	90	151,4	150,63	99,5
60,9	1,75	61,4	120,6	120	181,5	181,4	99,9
60,7	1,744	61,2	120,4	120,5	181,1	181,69	100,3
60,9	1,749	61,4	120,6	120,8	181,5	182,17	100,4

Критериями приемлемости методики по показателю «Правильность» являются следующие:

- 1) нахождение показателя «Найдено» (R , recovery) должно находиться в диапазоне от 99,0% до 102,0%,
- 2) значение доверительного интервала по каждой из добавок не должно превышать установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%).

При валидации данной методики установлено, что доверительный интервал для добавки до 80% составил $100,10 \pm 0,29\%$, для добавки до 100% – $99,93 \pm 0,19\%$, для добавки до 120% – $100,20 \pm 0,12\%$. Доверительный интервал по 9 точкам, принадлежащим одной выборке данных, составил $100,08 \pm 0,07\%$. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о соответствии разработанной методики критерию правильности.

Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно величины среднего результата. Мерой такого рассеяния является величина стандартного отклонения результата отдельного определения, полученная для выборки достаточно большого объема. Правильность изучали на повторяемости (сходимости) и промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности.

Повторяемость аналитической методики оценивали по независимым результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях в одной лаборатории (один и тот же исполнитель, одно и то же оборудование, один и тот же набор реактивов) в пределах короткого промежутка времени.

Для подтверждения правильности был использован СО кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты выполнения теста «Правильность»

Номер опыта	m навески, мг	Объем титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %
1	150,2	4,300	100,25
2	150,6	4,317	100,38
3	150,4	4,323	100,66
4	150,2	4,312	100,53
5	150,3	4,314	100,51
6	150,2	4,307	100,42
Статистические характеристики			Результаты
Наименьшее значение, %			100,25
Наибольшее значение, %			100,66
Среднее значение, %			100,46
Стандартное отклонение, S			0,141
Дисперсия, S^2			0,019
Относительное стандартное отклонение (RSD), %			0,140
Допустимое содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$ в субстанции			99,0 – 102,0
Доверительный интервал по отношению к среднему значению			$100,46 \pm 0,038$ %

Полученные результаты соответствуют критериям приемлемости – относительное стандартное отклонение составило 0,14% (норма – не более 2%), а также значение доверительного интервала не превысило установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%)

Таким образом, подтверждена правильность разработанной методики.

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность валидируемой методики оценивалась в условиях работы одной лаборатории в разные дни и разными исполнителями (табл. 5).

Таблица 5. Результаты установления внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения $C_{16}H_{20}N_2O_2$

Номер опыта	Сотрудник А, день 1			Сотрудник Б, день 2		
	Навеска субстанции, мг	Расход титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %	Навеска субстанции, мг	Расход титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %
1	150,1	4,308	100,51	151,1	4,340	100,81
2	150,4	4,309	100,33	151,8	4,360	100,74
3	150,7	4,328	100,57	151,7	4,350	100,44
4	150,3	4,305	100,30	154,2	4,416	100,31
5	150,5	4,295	99,94	150,7	4,313	100,24
6	150,8	4,313	100,16	158,9	4,543	100,16
Статистические характеристики				Результаты Сотрудник А	Результаты Сотрудник Б	
Наименьшее значение, %				99,94	100,16	
Наибольшее значение, %				100,57	100,81	
Среднее значение, %				100,30	100,45	
Стандартное отклонение, S				0,231	0,268	
Дисперсия, S^2				0,053	0,071	
Относительное стандартное отклонение (RSD), %				0,23	0,26	
Допустимое содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$ в субстанции				99,0 – 102,0 %	99,0 – 102,0 %	
Доверительный интервал по отношению к среднему значению				100,30±0,063	100,45±0,073	

Критерии приемлемости показателя «Внутрилабораторная прецизионность» были также подтверждены: так, коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение) составило менее 2% (0,23% и 0,26%), значение доверительного интервала в обоих случаях также не превысило установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%).

Выводы

При разработке норм качества были разработаны и валидированы методики определения подлинности и количественного определения нового соединения, обладающего доказанной фармакологической активностью – кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. Определение подлинности проводили методом ИК-спектроскопии, методика валидирована по критерию «специфичность»

Также разработана методика количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой методом неводного титрования с потенциометрической детекцией точки эквивалентности. Предложенная методика валидирована и пригодна к выполнению измерений в исследуемом диапазоне.

Литература

1. Покровский М. В., Чувев В.П., Бузов А.А., Коваленко С.Н., Кравченко А.В. 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1, 2, 2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, обладающая кардиопротекторной активностью: Патент 2645356 Российской Федерации: МПК А 61 К 31/4184, А 61 Р 9/10, С 07 D 235/16/; заявитель и патентообладатель ООО «БЕЛФАРМАМЕД». № 2017129189; заявл. 15.08.2017, опубл. 21.02.2018, Бюл. № 6. 8 с.
2. Миронов А.Н. и др. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.

Elaboration of Techniques for Quality Control of a New Active Pharmaceutical Substance of 3-(1h-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethyl cyclopentancarbonic acid

Metlev A. V.¹

Analytical Chemist, Quality Control Laboratory

Kazakova V. S.^{1,2}

PhD (Pharmacy) Head, Quality Control Department; Associate Professor, Chair for Pharmaceutical Technology

Fadeeva D. A.²

PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmaceutical Technology

Buzov A. A.¹

PhD (Technical Sciences), Deputy Director

Chuev V. P.³

Doctor of Technical Sciences, CEO

1 – LLC «BELPHARMAMED», Belgorod, Russian Federation

2 – Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

3 – JSC «VladMiVa» Experimental Plant, Belgorod, Russian Federation

Corresponding Author: Fadeeva Dariya; **e-mail:** fadeeva@bsu.edu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents the results of the elaboration of techniques for identification and assay of a new active pharmaceutical substance (API) – 3- (1H-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethylcyclopentane-carboxylic acid. To identify the API, the method of IR spectroscopy was used, the assay was carried out using the method of direct acidimetric titration in a medium of glacial acetic acid. Methods were validated in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and are suitable for further use in quality control in the production of 3- (1H-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethylcyclopentane-carboxylic acid.

Keywords: active pharmaceutical substance (API), 3-(1h-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethyl cyclopentancarboxylic acid, quality control, identification, assay

References

1. Pokrovskij M. V., Chuev V.P., Buzov A.A., Kovalenko S.N., Kravchenko A.V. 3-(1N-benzimidazol-2-il)-1, 2, 2-trimetilciklopentankarbonovaya kislota, obladayushchaya kardioprotektojnoy aktivnost'yu: Patent 2645356 Rossijskoj Federacii: MPK A 61 K 31/4184, A 61 R 9/10, S 07 D 235/16/; zayavitel' i patentoobladatel' OOO «BELFARMAMED». № 2017129189; zayavl. 15.08.2017, opubl. 21.02.2018, Byul. № 6. 8 s. [3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1, 2, 2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid with cardioprotective activity: Patent 2645356 of the Russian Federation: IPC A 61 K 31/4184, A 61 R 9/10, C 07 D 235/16/; applicant and patent holder LLC "BELFARMAMED". No. 2017129189; dec. 08/15/2017, publ. 02/21/2018, Bull. No. 6. 8 p.] (In Russ.)
2. Mironov A.N., et al. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. [Guidelines for the examination of medicines.] Vol. 2. Moscow: Grif i K; 2013.

Случай абсцедирующей пневмонии при инфицировании SARS-CoV-2

Воробьева О. В.

к.м.н. доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины.

ORCID 0000-0003-3259-3691

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Воробьева Ольга Васильевна; **e-mail:** olavorobeva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 – потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. **Цель исследования** – описание случая инфицирования COVID-19, протекающего с присоединением бактериальной инфекции и развитием абсцедирующей пневмонии у молодой пациентки. **Материал и методы исследования.** Изучена сопроводительная медицинская документация, проведен клинко-морфологический анализ с помощью описания макро- и микропрепаратов. **Результаты исследования.** Больная А.Е., 31 находилась на стационарном лечении с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя пневмония. Поступила с жалобами на затруднение дыхания, кашель, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Проведено лабораторно-инструментальное исследование и начато лечение. Однако состояние пациентки ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность и наступил летальный исход. На патологоанатомическом исследовании выявлялись признаки двусторонней пневмонии с участками абсцедирования. При гистологическом исследовании определялись очаговые кровоизлияния в легочной паренхиме, местами сливающиеся и участки некроза легочной ткани с формированием «гнойников» (микроабсцессов). На периферии участка некроза отмечался хорошо выраженный вал из зернистых лейкоцитов и полнокровных сосудов с эритроцитарными сладжами. В головном мозге наблюдались признаки отека, при гистологическом исследовании определялись периваскулярные, перичеллюлярные оптические пустоты с полнокровием сосудов, эритроцитарными сладжами и мелкими кровоизлияниями. Вирусная пневмония, вызванная коронавирусом и присоединение бактериальной инфекции, в данном случае стафилококка, привели к абсцедирующей пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности. **Заключение.** Представленный случай инфицирования SARS-CoV-2 у молодой пациентки имеет особую важность и актуальность, так как демонстрирует неблагоприятный исход заболевания несмотря на молодой возраст и отсутствие сопутствующей патологии.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, микроабсцессы, отек головного мозга

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-32-40

Для цитирования: Воробьева О. В. Случай абсцедирующей пневмонии при инфицировании SARS-CoV-2. *Медицина* 2022; 10(1): 32-40.

COVID-19 – потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 формируется синдром «цитокинового шторма», характеризующийся избыточной активацией макрофагов, локальной или системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины -6, -1, -17 и др.), приводящих к нарушению альвеолярной перфузии, полиорганной недостаточности и ассоциирующихся со значимым увеличением смертности [1,2,3,4]. Наиболее частым осложнением является вирусная пневмония, способная приводить к острому

респираторному дистресс-синдрому на ранних стадиях заболевания, а в поздний период присоединяются очаги пневмонии с абсцедированием и процессы фиброза [2] с последующей острой дыхательной недостаточностью [1-3,5-7]. Очевидно, если все защитные реакции организма угнетены высокой вирулентностью и патогенностью микроорганизма, наблюдается подавление лейкоцитарной и пролиферативной реакции в очагах воспаления и происходит накопление большого количества микроорганизмов, наступает ранний некроз альвеолярных перегородок.

Цель исследования

В связи с актуальностью проблемы, **цель исследования** – описание клинического случая инфицирования SARS-CoV-2, протекающего с присоединением бактериальной инфекции и развитием абсцедирующей пневмонии у молодой пациентки.

Описание клинического случая

Больная А.Е., 31 лет находилась в течение 2-х дней на стационарном лечении в инфекционном отделении в БУ «Республиканская клиническая больница». Поступила в сопровождении скорой медицинской помощи в диагностическое отделение с жалобами на затруднение дыхания, кашель с гнойной мокротой, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии: КТ-3. Процент поражения 70%. Данные этиологической диагностики (результаты мазка из зева и носа ПЦР методом – РНК – SARS CoV-2 - обнаружено).

Заболела остро, около 9 дней назад, когда впервые повысилась температура тела до 38,7⁰С, в течение 4-х дней принимала жаропонижающие средства. На 5-й день в связи с наличием жалоб на повышение температуры до 37,9-38,3⁰С в вечернее время, кашель, начала пероральный прием Амоксициллин в дозе 250 мг, 3 раза в сутки. В течение 5-ти дней приема антибактериального средства состояние не улучшалось: сохранялся кашель с гнойным экссудатом, высокая температура (38,5⁰С). В связи с отрицательной динамикой вызвала скорую помощь.

Эпидемиологический анамнез: отрицает контакт с подтвержденными случаями COVID-19 – инфекции.

При поступлении в стационар: *Status praesens objectives*. Общее состояние тяжелой степени, сознание ясное. Телосложение правильное, нормостеническое, соответствует полу и возрасту. Вес 64, рост 165 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, с легким цианотическим оттенком, повышенной влажности. *Органы дыхания:*

затрудненность дыхания, ЧД – 47 в минуту. При аускультации легких: дыхание жесткое, ослабленное с обеих сторон, средне-пузырчатые хрипы в нижних отделах. SpO₂ – 53%. PaO₂ /FiO₂ – 100 мм рт. ст. *Сердечно-сосудистая система.* Тоны сердца: приглушены, ритмичные; ЧСС – 89 ударов/минуту. Пульс на arteria radialis: определялся, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД – 85/50 мм. рт. ст. *Пищеварительная система.* Язык сухой, у корня обложен «серым» налетом. Живот при пальпации мягкий, симметричный, безболезненный.

В лабораторных анализах: в общем анализе крови отмечались признаки острого воспаления: лейкоциты – $29,4 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов – 49 мм/ч, эритроциты – $5,72 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 128 г/л. В биохимическом анализе крови обращают внимание повышенные показатели креатинина – 135,0 мкмоль/л и мочевины – 19,0 ммоль/л. С-реактивный белок: 212 мг/л. Глюкоза крови: 4,90 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ: 35 сек, Тромбиновое время: 22,4 сек, Протромбиновый индекс: 121,1%. Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI: 45 мл/мин/1,73 кв.м. MDRD: 42 мл/мин/1,73 кв.м. Кокрофт-Голт: 52 мл/мин (53 мл/мин/1,73 кв.м). Индекс массы тела: 23.5 кг/кв.м (Умеренное снижение СКФ).

На электрокардиограмме выявлялась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений – 91 ударов в минуту.

Данные этиологической диагностики на 2-е сутки (результаты мазка из зева и носа ПЦР методом – РНК – SARS CoV-2 – обнаружено).

Проведенное лечение включало антибактериальную (цефалоспорин 2 поколения и макролид), гормональную (Sol. Dexamed 4мг/мл, внутривенно по 2 ампулы 4 раза в день), антиагреганты (Sol. Fraxiparine 0,3 мл, подкожно по 1 шприцу 1 раз в день), ингибиторы рецепторов ИЛ-6. Наличие пульсоксиметров и средств подачи кислорода с потоком 5 л/мин (подача с помощью простой лицевой маски), респираторная поддержка – НВЛ. Несмотря на проводимое лечение состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности. У больной произошла остановка дыхания, сердечной деятельности. Сознание отсутствовало, АД и пульс не определялись. Были начаты реанимационные мероприятия – ИВЛ мешком Амбу, непрямой массаж сердца, введен внутривенно (в/в) адреналин 1 мг, атропин 1 мг, дексаметазон 12 мг в/в струйно, дефибрилляция 160 Дж. Кожные покровы и видимые слизистые наблюдались цианотичными. АД, пульс на сонной артерии не определялись. Зрачки стали широкие. Через 3 мин. повторно в/в введен адреналин 1мг, атропин 1 мг, дексаметазон 12 мг в/в, дефибрилляция 300 Дж. Через 3 мин. повторно в/в адреналин 1мг, дексаметазон 12 мг в/в, атропин 1 мг, дефибрилляция 360 Дж. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин. оказались неэффективными, сознание отсутствовало. По ЭКГ монитору – асистолия, аускультативно сердечные сокращения не выслушивались, фотореакция отсутствовала. Констатирована биологическая смерть пациентки.

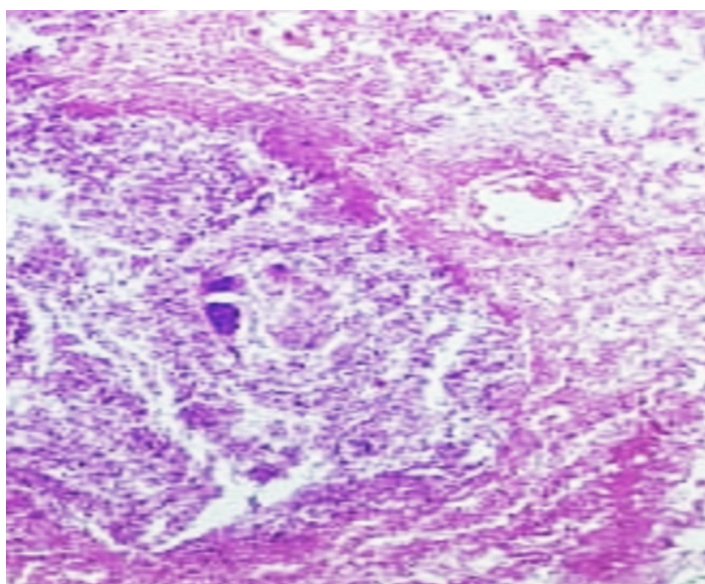
Выставлен посмертный клинический диагноз: **Основное заболевание:** Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, подтвержденная форма (ПЦР на COVID-19 – положительный), тяжелое течение. **Осложнения основного заболевания:** Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Направлена на секционное исследование.

При патогистологическом исследовании секционного материала в трахее и бронхах выявлялся некроз слизистой оболочки с дегенерацией и десквамацией эпителиальных клеток, выраженный отек, полнокровие сосудов и мононуклеарная инфильтрация подслизистого слоя с кровоизлияниями (рис. 1).

Рис. 1. Микроскопическая картина некротических изменений слизистой оболочки трахеи с дегенерацией и десквамацией эпителиальных клеток, выраженным отеком, мононуклеарной инфильтрацией подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином, х900



Рис. 2. Микроскопическая картина микроабсцесса в легочной ткани: участки некроза легочной ткани с формированием «гнойника», в зонах некроза определяются микробные колонии. В окружности участка гнойника отмечается хорошо выраженный вал из зернистых лейкоцитов с полнокровными сосудами. Окраска гематоксилином и эозином, х900



Легкие при макроскопическом исследовании с двух сторон плотной консистенции, тяжелые, безвоздушные, отечные, красно-синюшного цвета. При гистологическом исследовании определялись неравномерно расправленные альвеолы с утолщенными межальвеолярными перегородками, за счет отека и полнокровия, признаки пролиферации эндотелиоцитов капилляров, десквамация альвеолярного эпителия, отек, мононуклеарная инфильтрация, в альвеолах и альвеолярных ходах наблюдались гиалиновые мембраны. Также выявлялись участки некроза альвеолярного эпителия с обнажением базальной мембраны и признаками выраженного отека с геморрагическим компонентом, в просвете альвеол встречались гемолизированные эритроциты, гемосидерин, гемосидерофаги.

Рис. 3. Микроскопическая картина микроабсцесса в легочной ткани: некротические очаги, сформировавшие микроабсцесс с пиогенной мембраной и лейкоцитарным валом по периферии. В окружении микроабсцесса определяются спавшиеся альвеолы с некротически измененными стенками. Окраска гематоксилином и эозином, х900

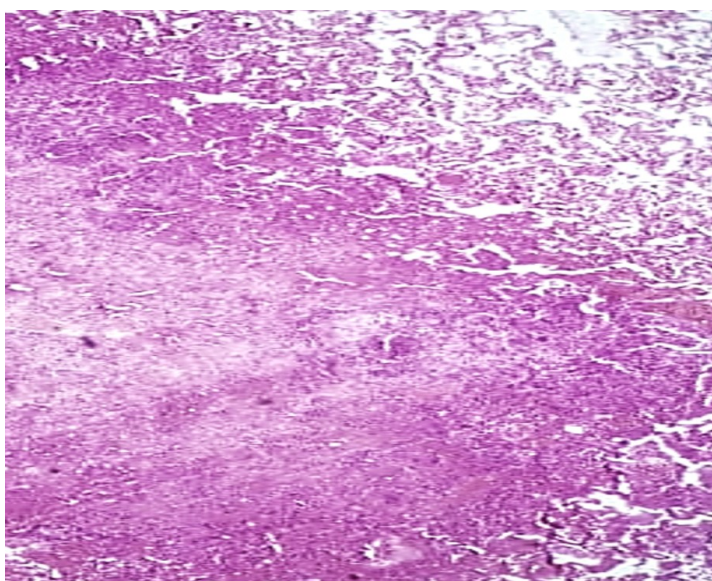
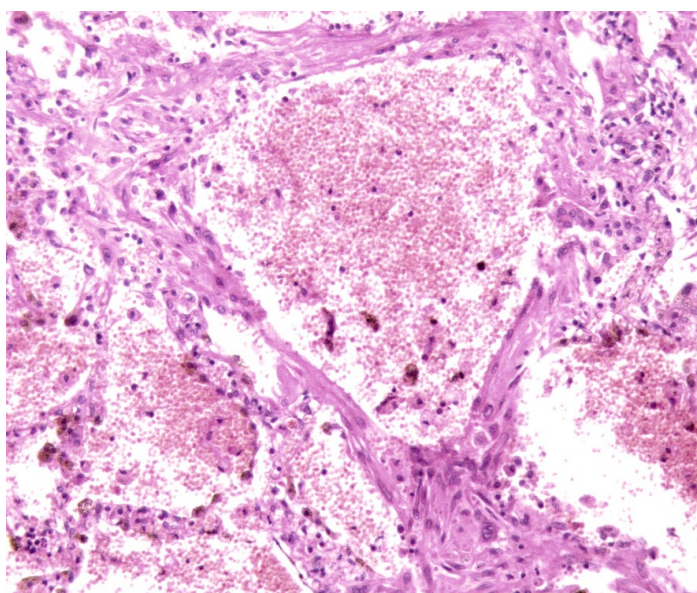


Рис. 4. Микроскопическая картина тотальной абсцедирующей пневмонии: некротические участки с расплавлением альвеолярной ткани, множественные кровоизлияния, в альвеолах определяется геморрагический экссудат с инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, х900

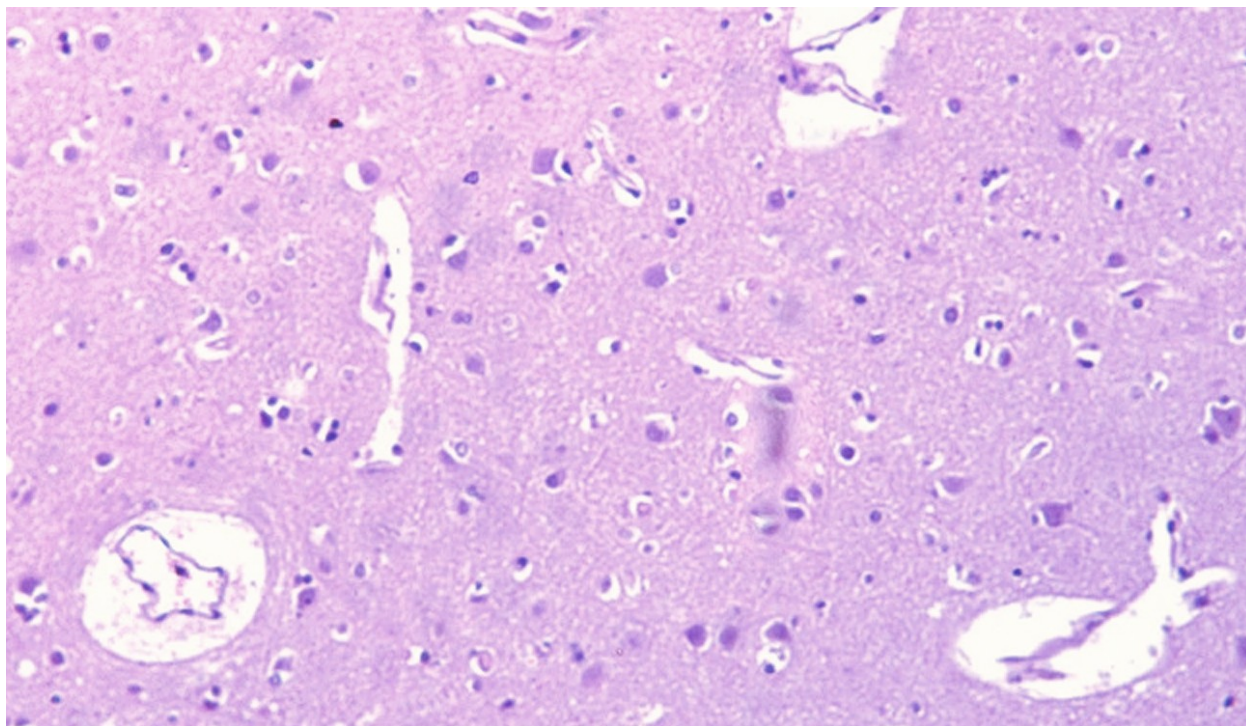


Визуализировались очаговые кровоизлияния в легочной паренхиме, местами сливающиеся, с выходом форменных элементов крови в просвет альвеол и участки некроза легочной ткани с формированием «гнойников» (микроабсцессов), в зонах некроза встречались микробные колонии (рис. 2). В окружности участка некроза отмечался хорошо выраженный вал из зернистых лейкоцитов. В альвеолах, расположенных ближе к гнойникам, определялся фибринозный, серозный либо геморрагический экссудат (рис. 3,4).

В головном мозге наблюдались признаки отека, что гистологически указывало на наличие выраженных периваскулярных, перицеллюлярных оптических пустот с полнокровием сосудов, эритроцитарными сладжами и мелкими кровоизлияниями (рис. 5).

По результатам вирусологического исследования секционного материала: РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в легком. По результатам микробиологического исследования был выявлен обильный рост *Staphylococcus aureus*.

Рис. 5. Микроскопическая картина отека головного мозга с перицеллюлярным и периваскулярным скоплением транссудата. Окраска гематоксилин и эозин, х900



Согласно макро- и микроскопическому описанию был выставлен патологоанатомический диагноз: **Основное заболевание:** Острая двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония (при гистологическом исследовании выявлялись участки некроза легочной ткани с формированием «гнойников» (микроабсцессов)), вызванная *Staphylococcus aureus*, с участками микроабсцедирования. **Осложнения основного заболевания:** Отек легких. Отек головного мозга. Острый респираторный дистресс взрослого. Острая респираторная недостаточность.

Обсуждение

Представленный случай инфицирования SARS-CoV-2 у молодой пациентки имеет особую важность и актуальность, так как демонстрирует неблагоприятный исход заболевания в связи с особенностями возбудителя инфекции. Несмотря на молодой возраст и отсутствие сопутствующей патологии наблюдается поражение не только верхних дыхательных путей, но и нижних за счет возникновения отека альвеолярно-капиллярной мембраны, появления тяжелого острого дистресс синдрома и присоединение бактериальной инфекции, что привело к образованию микроабсцессов. Таким образом, вирусная пневмония, вызванная коронаровирусом и присоединением бактериальной инфекции, в данном случае стафилококка, может привести к тяжелой дыхательной недостаточности с развитием острого дистресс синдрома, обуславливающей высокую летальность, в том числе и у пациентов без сопутствующей патологии. Очевидно, что высокая частота деструктивных процессов при стафилококковой пневмонии объясняется тем, что для патогенных стафилококков характерна выработка большого количества протеолитических ферментов – плазмокоагулазы, защищающей микроорганизмы от фагоцитоза, гиалуронидазы – способствующей распространению стафилококка за пределы сосудистой стенки в ткань, фибринолизина – способного растворять фибриновые нити, и наконец, некротоксина – вещества, способствующего развитию некротических процессов.

Заключение

Таким образом, на основании приведенного случая можно отметить, что микроабсцессы в легких на фоне COVID-19 и присоединении бактериальной инфекции возникли вследствие особенностей возбудителя. Особенностью случая также явилось отсутствие признаков септического поражения органов.

Литература

1. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. *Профилактическая медицина* 2020; 23 (7): 43-46.
2. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2021; 10(1): 93-97. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-93-97
3. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Al Balwi M., et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72(3): 516-524. doi: 10.1111/his.13379
4. Hwang D.M., Chamberlain D.W., Poutanen S.M., et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005; 18(1): 1-10. doi: 10.1038/modpathol.3800247

5. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5): 491-494. doi: 10.1002/jmv.25709
6. Zhang H., Zhou P., Hu M., et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Inter Med.* 2020; 172(9): 629-632. doi: 10.7326/M20-0533
7. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

A Case of Abscessed Pneumonia Due to COVID-19 Infection

Vorobeva O. V.

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for General and Clinical Morphology and Forensic Medicine. ORCID 0000-0003-3259-3691

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Corresponding Author: Vorobeva Olga; **e-mail:** olavorobeva@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

COVID-19 is a potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. The aim of the study is to describe a case of COVID-19 infection, proceeding with the addition of a bacterial infection and the development of abscess pneumonia in a young adult patient. **Material and research methods.** The accompanying medical documentation was studied, clinical and morphological analysis was carried out using the description of macro- and micropreparations. **Research results.** Patient A.E., 31 was hospitalized with a diagnosis of New coronavirus infection, severe course. Community-acquired bilateral pneumonia. Was admitted with complaints of shortness of breath, cough, fever up to febrile levels. Laboratory and instrumental tests were carried out and treatment started. However, the patient's condition worsened, respiratory failure increased, ending in lethal outcome. The postmortem examination revealed signs of bilateral pneumonia with areas of abscess formation. Histological examination revealed focal hemorrhages in the pulmonary parenchyma, merging in places and areas of necrosis of the lung tissue with the formation of "abscesses" (microabscesses). On the periphery of the area of necrosis, a well-defined shaft of granular leukocytes and congested vessels with erythrocyte sludge was noted. Signs of edema were observed in the brain; histological examination revealed perivascular, pericellular optical voids with vascular congestion, erythrocyte sludge and minor hemorrhages. Viral pneumonia caused by coronavirus and the addition of a bacterial infection, in this case staphylococcus, led to abscessed pneumonia and severe respiratory failure. **Conclusion.** The presented case of SARS-CoV-2 infection in a young adult patient is of particular importance and relevance, as it demonstrates an unfavorable outcome of the disease despite a young age and the absence of concomitant pathology.

Key words: COVID-19, pneumonia, microabscesses, cerebral edema

References

1. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Izmeneniya v golovnom mozge, legkih i serdce pri COVID-19 na fone cerebrovaskulyarnoy patologii. [Changes in the brain, lungs and heart with covid-19 against the background of cerebrovascular pathology.] *Profilakticheskaya Meditsina [Russian Journal of Preventive Medicine]* 2020; 23 (7): 43-46 (In Russ.)

2. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Ostryj infarkt miokarda i koronavirusnaya infekciya (COVID-19). [Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19).] *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Education] 2021; 10(1): 93-97. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-93-97 (In Russ.)
3. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Al Balwi M., et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection - clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72(3): 516-524. doi: 10.1111/his.13379
4. Hwang D.M., Chamberlain D.W., Poutanen S.M., et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005; 18(1): 1-10. doi: 10.1038/modpathol.3800247
5. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5): 491-494. doi: 10.1002/jmv.25709
6. Zhang H., Zhou P., Hu M., et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Inter Med.* 2020; 172(9): 629-632. doi: 10.7326/M20-0533
7. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины

Гельман В. Я.

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

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

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

В статье рассмотрены тенденции в изменении роли пациента в лечебном процессе, связанные с развитием домашней телемедицины, а также возникающие при этом проблемы. Методологической основой исследования являлись анализ научных публикаций, и обобщенный практический опыт. Показано, что развитие домашней телемедицины вызывает более широкое вовлечение пациентов в заботу о собственном здоровье и усиление их роли в лечебном процессе. Из объектов медицинских услуг они превращаются в полноправных субъектов лечения. Однако, активное участие пациентов в реализации методологии ответственного самолечения предполагает повышение требований к уровню их медицинской грамотности. Поэтому необходима специальная подготовка пациентов к использованию домашней телемедицины. Кроме того, пациенты должны иметь доступ к информации, облегчающей принятие ответственных решений в процессе контроля своего состояния и необходимого самолечения.

Ключевые слова: пациенты, домашняя телемедицина, лечебный процесс, ответственное самолечение, обучение пациентов

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-41-49

Для цитирования: Гельман В. Я. Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины. *Медицина* 2022; 10(1): 41-49.

Введение

Организация отечественной системы здравоохранения предполагает определенную роль пациентов. В прошлом веке пациентам в основном была отведена пассивная роль в лечебном процессе, находившемся в руках врачей. Со времен Н.А. Семашко в нашей стране действовал принцип: «Болен – иди к врачу!».

Однако накопление научных и медицинских открытий, технические достижения в диагностике, хирургии, фармакопее и особенно развитие телемедицины потребовало

большей активности от пациента, приводя к постепенному изменению парадигмы отношений «врач – пациент».

Раньше пациент обращался к врачу при плохом самочувствии, болях, жаре и других беспокоящих симптомах. Затем к этому набору добавился термометр, позволявший количественно контролировать температуру тела. Долгое время этим набором все и ограничивалось. Еще 50 лет назад, считалось недопустимым разрешать пациенту самостоятельно измерять артериальное давление, так как предполагалось, что знание собственного давления может ухудшить его состояние.

После обращения к врачу далее весь процесс лечения осуществлялся врачом и медперсоналом. В целом пациента рассматривали лишь как объект, над которым проделывают различные медицинские манипуляции и осуществляют процесс лечения. Однако при таком подходе далеко не все заболевания удавалось обнаруживать своевременно и обеспечивать высокую эффективность лечения.

С развитием домашней телемедицины ситуация стала изменяться. Под домашней телемедициной понимают удаленное проведение лечебных и диагностических мероприятий пациентам, проходящим курс лечения в домашних условиях, и, соответственно, сбор, обработку данных измерений функциональных показателей, проводимых самостоятельно пациентами, и организацию доступа к этим данным для врачей и медицинских консультантов [2,8].

Объем активных действий, самостоятельных решений, которые приходится принимать пациентам, очень сильно возрос, и все это произошло за короткий период времени. При этом результативность медицинской помощи, по мнению ряда исследователей [7], напрямую связана с вовлеченностью пациентов в лечебно-профилактический процесс.

Цель работы

Целью данной работы является анализ изменений роли пациента в лечебном процессе, связанных с развитием домашней телемедицины и факторов сопутствующих этим изменениям.

Методологической основой исследования являлись анализ научных публикаций, экспертная оценка и обобщенный практический опыт, касающиеся основных тенденций и проблем изменения роли пациента в лечебном процессе, связанном с развитием домашней телемедицины, а также факторов, сопутствующих этим изменениям.

Результаты и обсуждение

Развитие домашней телемедицины и увеличение вовлеченности пациентов в лечебный процесс

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

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

Мониторинг состояния здоровья людей в условиях их повседневной жизни получает все более широкое распространение [3,4]. Наряду с расширением доступа к информационным ресурсам и росту медицинской осведомленности населения это приводит к тому, что поставить диагноз и назначить лечение пациент в простейших случаях может и без участия врача.

Однако основной анализ состояния и назначение лечения хронических больных и пациентов, заботящихся о здоровье, осуществляется врачом. Консультации врача могут проводиться как в отложенном режиме, так и в режиме реального времени. Как правило, они происходят в режиме отложенного времени (off-line), то есть при очередном посещении лечащего врача. Существует также режим непрерывного удаленного контроля состояния пациента (on-line), но он в настоящее время используется на уровне научных исследований.

В отложенном режиме домашняя телемедицина в настоящее время используется достаточно широко: это и различные мониторы (например, Холтеровские), самостоятельная периодическая регистрация различных параметров (АД, ЧСС, сахар крови, температура и т.д.) с дальнейшей оценкой параметров врачом-специалистом [3,4].

Для консультаций в отложенном режиме измерение показателей здоровья и их регистрация, как правило, осуществляется пациентом самостоятельно, с помощью соответствующего прибора, например, регулярное измерение температуры тела термометром с последующим сохранением результатов.

На основании этих регистрируемых параметров вычисляются различные показатели жизнедеятельности, позволяющие отслеживать состояния больных и принимать необходимые решения по тактике лечения.

Развитие домашней телемедицины в определенной мере фактически подразумевает самолечение. Переход на домашнюю телемедицину связан с предоставлением пациенту неких ресурсов, где врач практически не будет задействован. Например, предварительный диагноз можно поставить с помощью компьютерного теста. Существует более 50 физиологических параметров, которые могут определяться пациентом самостоятельно.

Такой подход вписывается в разработанную ранее Всемирной организацией здравоохранения и принятую в 2018 году в России «Концепцию ответственного самолечения» [9]. Концепция ответственного самолечения включает в себя проводимые пациентом профилактику (физическая активность, правильное питание), мониторинг состояния здоровья и раннюю диагностику, приверженность лечению, ответственность за правильный прием препаратов и их осознанный выбор в случаях, когда это возможно.

Основные задачи, решаемые домашней телемедициной

Домашний мониторинг позволяет пациенту решать следующие задачи, касающиеся состояния его здоровья. Обычно рассматриваются два случая, когда считаются допустимыми самостоятельные действия пациента [9].

Первый – при «легком недомогании» (например, насморке или мигрени). Такие заболевания не угрожают жизни, длятся недолго, не требуют госпитализации и не представляют серьезного риска для здоровья как в конкретный момент, так и в долгосрочной перспективе. С этими заболеваниями приходится сталкиваться постоянно и с ними пациенту легко справиться самому.

Второй случай – при хроническом заболевании, когда диагноз установлен, лечение рекомендовано, а пациенту остается только придерживаться предписаний врача, корректируя их в зависимости от показателей мониторинга. В первую очередь, это различные кардиологические заболевания, сахарный диабет, заболевания органов дыхания и другие хронические заболевания, требующие постоянного наблюдения.

При этом для постоянного наблюдения (домашнего мониторинга) выбираются наиболее значимые, репрезентативные параметры оценки состояния при хроническом заболевании. Например, при сахарном диабете – уровень глюкозы крови, при артериальной гипертонии – артериальное давление и т.п. [1]. Это дает возможность выявления экстремальных состояний, раннего обнаружения угрозы их появления, позволяет более гибко осуществлять назначения приема лекарственных препаратов.

Кроме того, домашний телемониторинг позволяет своевременно выявлять вновь возникающие серьезные заболевания.

Естественно, пациент, как и раньше, но уже на основании данных домашнего мониторинга, должен самостоятельно принимать решение о необходимости посещения врача, вызова врача на дом или вызова скорой медицинской помощи.

При этом пациенту отводится не пассивная, как прежде, а активная роль. Из объекта медицинских услуг он превращается в полноправного субъекта лечения.

Повышение требований к пациентам

Для грамотного применения методов домашней телемедицины пациентам необходимы определенные элементы культуры здоровья и социальных ресурсов для их воплощения в реальном поведении:

1. способность к грамотной идентификации проблем со здоровьем;
2. информированность об имеющихся возможностях получения квалифицированной медицинской помощи;
3. овладение методами домашней телемедицины;
4. степень осознания личной ответственности за принятие решений, значимых для поддержания здоровья и лечения заболеваний.

Естественно, это требует повышения медицинской грамотности населения путем целенаправленного обучения, особенно учитывая сравнительно низкую медицинскую культуру значительной части населения, проявившуюся, в частности, в движении противников вакцинации.

Для обеспечения необходимого уровня медицинской грамотности потребуются проведение широкомасштабной кампании с участием государства, систем здравоохранения и образования, социального развития, средств массовой информации, направленной на формирование у людей установки на здоровый образ жизни, взятие на себя ответственности за состояние своего здоровья и здоровья членов семьи, и проведение систематического телемониторинга состояния здоровья.

Серьезным препятствием на пути такого обучения является отсутствие структурированной информации, подготовленной специалистами и утвержденной Минздравом, как именно надо действовать пациенту в случае того или иного недомогания, то есть последовательного алгоритма действий. По-видимому, обучение этим вопросам

целесообразно также включить в школьный курс дисциплины «Основы безопасности жизнедеятельности».

Подготовка пациентов к использованию домашних телемедицинских систем

Высокая вовлеченность пациентов в лечебно-профилактический процесс предполагает, что осуществляется специальная подготовка пациентов по эффективному участию в процессе дистанционного мониторинга. Получаемые данные с домашних мониторинговых систем должны обеспечивать пациента информацией для принятия самостоятельного решения об изменении своего поведения, необходимости консультации у лечащего врача либо оказании неотложной помощи, что требует дополнительного обучения пациентов.

Домашняя телемедицина будет эффективно работать только в том случае, если люди будут располагать информацией, необходимой для принятия подобных решений. Необходимо обучение навыкам домашнего телемониторинга и самостоятельного лечения.

Пациент должен быть обучен и проинструктирован:

1. о способах проведения домашнего мониторинга;
2. о самодиагностике, включающей оценку степени риска симптомов на основе доступной медицинской информации;
3. об основных клинических проявлениях угрожающего состояния;
4. о необходимости срочного вызова скорой помощи при их появлении;
5. о простейших мероприятиях первой помощи, которые необходимо провести до прибытия бригады скорой помощи [1,3].

Такое обучение могут проводить лечащий врач, другие медицинские и аптечные работники. Желательно также, чтобы пациент был обеспечен необходимой памяткой по алгоритму действий при жизнеугрожающем состоянии, вероятность развития которого у пациента наиболее высокая (например, памятка для пациента «Неотложные меры самопомощи и взаимопомощи при развитии острых жизнеугрожающих заболеваний (состояний)» [6]). Соответствующая информация должна находиться на официальных медицинских интернет-сайтах. Нужны также специальные обучающие программы, в том числе и с использованием современных цифровых технологий. Поэтому, наряду с существующими системами поддержки принятия решений врача (СППРВ), необходимо

разрабатывать и внедрять компьютерные информационные системы поддержки принятия решений пациента (СПРП).

Известно, например, что большинство кардиальных событий носят бессимптомный характер, но даже при наличии симптоматики, пациент может неправильно ее трактовать и не обращаться за медицинской помощью [5,10]. Кроме того, самоконтроль часто затруднен вследствие сложности схем лечения, трудностей в их реализации в условиях обычного образа жизни [11]. Поэтому без понятного и доступного руководства к действию, принятию решений пациенту в таких ситуациях обойтись крайне сложно.

Повышение уровня ответственности пациента за принятое решение

Активная роль пациента в лечебном процессе предполагает личную ответственность человека за свое здоровье и лечение. Пациент должен осознанно принимать решения по выбираемым способам действия, понимая, что любой выбор создает для него определенные риски и сопутствующие издержки. Ответственность за возможные негативные результаты, это та ответственность, которую пациент берет на себя. Естественно, в ходе обучения пациент должен быть предупрежден о возможных отрицательных явлениях и побочных эффектах.

Заключение

Таким образом, развитие домашней телемедицины вызывает более широкое вовлечение пациентов в заботу о собственном здоровье и усиление их роли в лечебном процессе. Из объектов медицинских услуг они превращаются в полноправных субъектов лечения. Активное участие пациентов в реализации методологии ответственного самолечения предполагает повышение требований к уровню их медицинской грамотности. Поэтому необходима специальная подготовка пациентов к использованию домашней телемедицины. Кроме того, пациенты должны иметь доступ к информации, облегчающей принятие ответственных решений, в процессе контроля своего состояния и необходимого самолечения.

Литература

1. Бойцов С.А., Комков Д.С., Вальденберг А.В., Ровкина Е.И., Шипачев К.В., Гришанова Т.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения. Методические рекомендации. М.: ГНИЦПМ. 2015. 21 с.
2. Гельман В.Я., Дохов М.А. Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья. *Медицина* 2020; (2): 50-60.

3. Гельман В.Я. Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения. *Медицина* 2021; (1): 14-23.
4. Гельман В.Я. Оптимизация периода наблюдения для повышения качества ранней диагностики заболеваний. *Медицина*. 2021; (3): 43-53. doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53
5. Ломидзе Н.Н., Васковский В.А., Яшков М.В., Артюхина Е.А., Ревшвили А.Ш. Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 98-106. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106
6. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. М.: ГНИЦПМ, 2013, 123 с.
7. Сандаков Я.П., Кочубей А.В. Комплаентность больных, находящихся под диспансерным наблюдением. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 27(2): 135-138.
8. Сущевиц Д.С., Рудченко И.В., Качнов В.А. Домашняя телемедицина в амбулаторном наблюдении и лечении пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Актуальные вопросы современной науки. Сб. науч. тр. Уфа: ООО Дендра, 2019. С. 119-126.
9. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В., Драпкина О.М. Ответственное самолечение – основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018; 14(1):101-110. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-1 10
10. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (18): 1683-94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.017.
11. Piette J.D., List J., Rana G.K., et al. Mobile Health Devices as Tools for Worldwide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management. *Circulation*. 2015. 132(21): 2012-27.

Changing the Role of the Patient in the Treatment Process With the Development of Home Telemedicine

Gelman V. Ya.

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

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

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

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article examines the trends in the change of the patient's role in the treatment process, associated with the development of home telemedicine, as well as the problems arising in this case. The methodological basis of the research was the analysis of scientific publications and generalized practical experience. It has been shown that the development of home telemedicine causes a wider involvement of patients in taking care of their own health and an increase in their role in the treatment process. They are turning from objects of medical services into full subjects of treatment. However, the active participation of patients in the implementation of the methodology of responsible self-care implies increased requirements for the level of their medical literacy. Therefore, special preparation of patients for the use of home telemedicine is necessary. In addition, patients should have access to information that facilitates making responsible decisions in the process of monitoring their condition and the necessary self-treatment.

Key words: patients, home telemedicine, treatment process, responsible self-care, patient education

References

1. Boytsov S.A., Komkov D.S., Valdenberg A.V., Rovkina E.I., Shipachev K.V., Grishanova T.G. Dispansernoe nablyudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami. Metodika provedeniya distancionnogo dispansernogo nablyudeniya. [Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases. Methodology for conducting remote dispensary observation.] Metodicheskie rekomendacii [Guidelines]. Moscow: GNITsPM. 2015. (In Russ.)
2. Gelman V.Ya., Dohov M.A. Problemy razvitiya domashnego monitoringa sostoyaniya zdorov'ya. [Problems of the development of home health monitoring.] *Medicine* 2020; (2): 50-60. (In Russ.)
3. Gelman V.Ya. Modelirovanie domashnego telemonitoringa sostoyaniya zdorov'ya v sisteme zdravoohraneniya. [Simulation of home telemonitoring of health status in the health care system.] *Medicine* 2021; (1): 14-23. (In Russ.)
4. Gelman V.Ya. Optimizatsiya perioda nablyudeniya dlya povysheniya kachestva rannej diagnostiki zabolevanij. [Optimization of the observation period to improve the quality of early diagnosis of diseases.] *Medicine* 2021; (3): 43-53. doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53. (In Russ.)
5. Lomidze N.N., Vaskovsky V.A., Yashkov M.V., Artyukhina E.A., Revishvili A.Sh. Vozmozhnosti i perspektivy udalennogo monitoringa pacientov s implantirovannymi ustroystvami. [Opportunities and prospects for remote monitoring of patients with implanted devices.] *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij [Complex problems of cardiovascular diseases]* 2019; 8(2): 98-106. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106 (In Russ.)
6. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij. [Prevention of chronic non-communicable diseases.] Moscow: GNITsPM, 2013. (In Russ.)
7. Sandakov Ya.P., Kochubei A.V. Komplaentnost' bol'nyh, nahodyashchihsya pod dispansernym nablyudeniem. [Compliance of patients under dispensary supervision.] *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]* 2019; 2: 135-138. (In Russ.)
8. Sushevich D.S., Rudchenko I.V., Kachnov V.A. Domashnyaya telemedicina v ambulatornom nablyudenii i lechenii pacientov s hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami. [Home telemedicine in outpatient observation and treatment of patients with chronic non-communicable diseases.] In Aktual'nye voprosy sovremennoj nauki [Topical problems of modern science] Ufa: OOO Dendra. 2019.S. 119-126. (In Russ.)
9. Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Otvetstvennoe samolechenie – osnovopolagayushchie principy i mesto v sovremennoj sisteme zdravoohraneniya. [Responsible self-medication is a fundamental principle and a place in the modern health care system.] *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]* 2018; 14(1): 101-110. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110 (In Russ.).
10. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (18): 1683–94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.017.
11. Piette J.D., List J., Rana G.K., et al. Mobile Health Devices as Tools for Worldwide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management. *Circulation.* 2015. 132(21): 2012-27.

Международные стандарты и дефиниция репродуктивных прав человека: проблема неопределенности в отечественном правовом порядке

Пирожкова И. Г.¹

к.и.н., к.ю.н., доцент, кафедра «Конституционное и муниципальное право»

Поминова И. В.²

к.м.н., кафедра госпитальной хирургии с курсом травматологии

1 – ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный технический университет», г. Тамбов, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Автор для корреспонденции: Искевич Ирина Сергеевна, электронный адрес irina_77707@list.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье освещается международная нормативная база, фиксирующая дефиницию репродуктивных прав. Выявлен и проанализирован перечень этих прав. Констатируется неполнота фиксации прав человека в означенной области в национальном конституционном и отраслевом (медицинском) законодательстве, сформулирована необходимость введения дефиниции репродуктивных прав в отечественное законодательство. Поставлена проблема соответствия национальной законодательной базы в области медицинского законодательства международным стандартам в этой области.

Ключевые слова: репродуктивные права, репродуктивное насилие, международные стандарты прав, личные права, позитивные права человека

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-50-59

Для цитирования: Пирожкова И. Г., Поминова И. В. Международные стандарты и дефиниция репродуктивных прав человека: проблема неопределенности в отечественном правовом порядке. *Медицина* 2022; 10(1): 50-59.

Введение

Развитие системы прав человека в международно-правовом аспекте создает предпосылки для установления национальных стандартов прав. Доктринальное положение о естественном непрерывном развитии системы прав человека создает основу для выделения новых дефиниций. Так, система репродуктивных прав заявлена международными правовыми документами в 1990-е г. и основана на демографических и медицинских аспектах опыта деятельности человечества в сфере регулирования репродукции. В истории развития представлений о возможности регулирования репродуктивного поведения и репродуктивного выбора человека существует ряд

одиозных явлений репродуктивного давления и репродуктивного насилия, входивших в систему правовой демографической политики того или иного государства в XX в. Современные юристы и медики на стыке областей своих исследований выделяют проблему репродуктивных прав человека.

Цель исследования – проанализировать систему репродуктивных прав человека на основе международных и национальных правовых документов.

Методология исследования включает в себя классические аналитические методы – формально-юридическое исследование международных и национальных документов (протоколов международных совещаний, федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», подзаконных актов).

Тип исследования: аналитический обзор нормативно-правового материала международного и национального отраслевого (медицинского) характера, устанавливающего дефиницию и содержание репродуктивных прав человека и условия реализации этих прав в РФ.

Результаты исследования и обсуждение результатов

Репродуктивные права как группа личных прав человека, в российской доктрине характеризуется почти исключительно на основе международно-правовых документов. В задачи настоящей статьи входит систематизация таких документов и выявление современных стандартов определения репродуктивных прав человека.

Методологически очевиден различный подход международных документов к репродуктивным правам женщин и мужчин. Это обусловлено биологически обусловленными ролями женщин и мужчин в репродукции, сложившимися в традиционной патриархальной культуре гендерными ожиданиями. Наполнение термина «гендер» напрямую связывается с репродуктивным здоровьем и репродуктивными правами женщин. Методические и протокольные материалы ВОЗ сообщают, что «В 2005 году на Всемирном саммите было особо подчеркнуто, что сексуальное и репродуктивное здоровье играет важную роль в достижении Целей Развития Тысячелетия, относящихся к гендерному равенству и здоровью» [4].

Дефиницией репродуктивных прав занимаются такие области человеческого знания как медицина, философия, культурология, биоэтика и др. На наш взгляд юридический анализ в русле современной юриспруденции невозможен без очищения сферы репродуктивного поведения человека от религиозно-этических воззрений. Именно такой подход демонстрирует современное международное право. Термин считается сугубо светским и в религиозном пространстве не используется [3].

Наиболее важными векторами определения репродуктивных прав является признание их множественности, определение перечня репродуктивных прав, их классификация с точки зрения классической атрибуции субъективного права и деление их по содержанию, а также участию в их обеспечении государства. В свою очередь, после определения репродуктивных прав возникает масса практико-ориентированных задач по построению медицинского, семейного законодательства, законодательства по борьбе с насилием в соответствии с архитектурой блока репродуктивных прав человека, относительно новых для национального законодательства.

Полемика вокруг данного вопроса через призму правового нормирования рассматривает такие дискуссионные векторы развития концепции репродуктивных прав в практической плоскости как институт суррогатного материнства и применение разнообразных медицинских репродуктивных технологий; освобождение от жесткой связки «права равно обязанности» биологических родителей; расширение возможностей усыновления (трансграничное усыновление, возможности усыновления для пар-партнеров и одиноких лиц); возможности селективного выбора пола и других характеристик будущего ребенка; вопросы применения разнообразных методов контрацепции и ее доступности и др.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивные права включают в себя право на получение информации и на доступ к безопасным, безболезненным, эффективным, недорогим и доступным способам регулирования рождаемости, в соответствии с выбором человека, а также право на доступ к надлежащим службам здравоохранения, которые могут обеспечить репродуктивное здоровье и создать наилучшие возможности для рождения здорового ребенка.

Репродуктивные права человека относятся к новейшему эшелону прав, и находятся в процессе определения международным сообществом начиная с 60-х гг. XX в.

Правозащитные основы для охраны прав человека в области репродукции содержат Конвенция о ликвидации всех форм дискриминации в отношении женщин 1979 г. и Конвенция о правах ребенка 1989 г. Более близко к определению репродуктивных прав подошли в Декларации о ликвидации насилия в отношении женщин от 1993 г. и Пекинской декларации и Платформе действий 1995 г. Так, п. 17 Пекинской декларации говорит о праве на контроль за собственной фертильностью, как части репродуктивного здоровья, а ст. 29 устанавливает, что такие биологические и социальные данности как «деторождение, материнство ... не должны являться основой для дискриминации или ограничивать возможности женщин в полной мере участвовать в жизни общества» [8]. Последний документ был сгенерирован событием, последовавшим за значимым в контексте репродуктивных прав мероприятием – Каирской Конференцией по народонаселению и развитию. Именно документы последней содержат максимальное уточнение юридической конструкции репродуктивных прав, не давая, однако им определения.

Каирская конференция 1994 г. являлась третьей по счету международной конференцией по народонаселению (после собраний 1974 г. в Бухаресте и 1984 г. в Мехико), которые в совокупности заложили «демографический» концептуальный подход к проблеме репродуктивных прав, рассматривая их как часть стратегий демографической правовой политики государств. Однако сам конструкт личных прав человека является производным от концепции естественных прав и может основываться на демографических стратегиях государства, по нашему мнению, лишь частично, в той мере, в которой проблемное поле конкретной демографической ситуации и проблемное поле классификации человеческих прав пересекаются. Любой подход, в котором репродуктивные права обосновываются демографической ситуацией (благоприятной или неблагоприятной для конкретного государства), может низвести зарождающийся институт этих прав до состояния частного инструмента достижения целей демографических нужд государства.

Репродуктивные права понимаются как часть законных прав и свобод, связанных с воспроизводством и сексуальным здоровьем человека. Для определения их местоположения в традиционной классификации очевидно их следует определить в качестве личных базовых прав. Культурологически они неотделимы от права на жизнь, неприкосновенность частной жизни человека, права на достоинство, зафиксированных в Конституции РФ в гл. 2. Однако права связанные с репродуктивным, сексуальным здоровьем очевидно пересекаются с правом на получение медицинской помощи, информации о здоровье и таким образом могут быть отнесены к социальным правам. Усиливает такую классификацию статистически достоверное влияние наличия детей в семье на уровень жизни каждого члена семьи [1].

Для определения репродуктивных прав в качестве позитивных или негативных необходимо выделить их перечень из нормативных текстов:

«право свободно принимать ответственное решение относительно количества своих детей, интервала между их рождением и времени их рождения;

право располагать для этого необходимыми информацией и средствами;

право на достижение максимально высокого уровня сексуального и репродуктивного здоровья;

право принимать решения в отношении воспроизводства потомства без какой бы то ни было дискриминации, принуждения и насилия» [7].

Определение перечня репродуктивных прав основывается на понятии репродуктивного здоровья, которое в явном виде содержится в том же документе, оно исходит не из принципа отсутствия болезней и болезненных состояний, а из принципа благополучия, комфорта человека: «состояние полного физического, умственного и социального

благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы и ее функций и процессов» [7].

Мы полагаем, что приведенный перечень соответствует природе позитивных прав человека, поскольку и право на поддержание, достижение здоровья и удовлетворенности, социального благополучия и возможности принимать информированное ответственное решение о своей репродукции требует значительных усилий государств по обеспечению социальной инфраструктуры: внедрению валеологических знаний, половому просвещению, доступу к современной и безопасной контрацепции, медицинским услугам, пропаганде среди медиков этичного отношения к потребителям услуг, повышение стандартов оказания безболезненных услуг. Рассматриваемые международные документы содержат обширную программу действий государств в этой сфере. При этом документ делает акцент на выстраивание системы равноправия между полами. Доклад Конференции 1994 г. стал основой для последующих документов. В настоящий момент, основными документами фиксирующими репродуктивные права человека, используя описанные формулировки, являются Стамбульская конвенция (не ратифицирована РФ) и Декларация «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» (2015 г.) [10]. Пункт 26 говорит о развитии права человека на здравоохранение. Включает ориентир в виде сокращения младенческой, детской и материнской смертности, обеспечение всеобщего доступа к услугам в сфере охраны сексуального и репродуктивного здоровья, включая услуги по планированию семьи, информирование и просвещение в этой области.

Программа действий Каирской конференции была рассчитана на 20 лет, по их итогам состоялась некоторая официально выраженная оценка результатов, в том числе и представителем Российской Федерации. Официальная позиция России в международном пространстве по вопросу создания законодательных основ реализации репродуктивных прав основывается на тезисе о том, что их элементы так или иначе присутствуют (и присутствовали до проведения Конференции 1994 г.) в национальном законодательстве, а те лакуны правового регулирования, например внедрение программ полового просвещения, как среди взрослых, так и среди подростков (о последнем Доклад Каирской конференции подробно говорит в контексте необходимости такого просвещения и для мальчиков, и для девочек, намечая его контуры) не являются пробелами, а являются принципиальной позицией руководства страны, которое называет термины «сексуальные права», «гендерная принадлежность», зафиксированные в 1990-е годы международными документами, ратифицированными РФ, в 2014 г. «терминологическими новациями», а половое просвещение считает частным семейным делом. Так, «Россия по-прежнему не связывает себя обязательствами, в частности, по внедрению в школах или за их пределами программ, направленных на всеобъемлющее половое просвещение молодых людей (comprehensive sexuality education). Первоочередная ответственность за половое воспитание подростков и молодежи должна лежать на родителях или опекунах» [9].

В настоящее время в нашей стране идет активная общественная дискуссия вокруг сложившегося законодательства о репродуктивном здоровье. По нашему мнению наиболее не соответствующим духу представленных международных стандартов репродуктивных прав, формулировкам Каирской Конвенции в контексте права свободно принимать ответственное решение относительно количества своих детей являются положения ст. 57 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [6], которая устанавливает право на медицинскую стерилизацию (прямо называя это методом контрацепции) только при достижении одного из двух условий: достижение гражданином 35 лет или наличие двух детей. Таким образом, сама по себе дееспособность лица, не достигшего указанных условий, не является основанием для принятия ответственного информированного решения, право на которое устанавливается международными документами.

В контексте доступа к контрацепции интересна также ст. 56 того же федерального закона, устанавливающая право на искусственное прерывание беременности. Статья устанавливает сроки, в которые операция может быть произведена по желанию женщины без медицинских или социальных показаний – «не ранее 48 часов с момента обращения» женщины в медицинскую организацию. Право на безопасную контрацепцию включает в себя и право на безопасный, безболезненный аборт, который трактуется в рамках международных правовых и медицинских стандартов как аборт на ранних стадиях, чем раньше, тем безопаснее [2]. Таким образом, затягивание выполнения процедуры, политически обоснованное в момент введение нормы в законодательство необходимостью для раздумий, с медицинской точки зрения увеличивает риски для женщины и идет вразрез со стандартами международного сообщества, которые не содержат в себе ни одной рекомендации создавать временной буфер между обращением женщины к врачу и выполнением искусственного прерывания беременности, в связи с тем, что дух и сущность международных стандартов – отношение к женщинам, как к людям способным принимать решения ответственно, и не нуждающимся в патерналистской позиции государства по отношению к их решениям.

В сфере регулирования условий реализации права на аборт действует значительное количество подзаконных актов и норм федерального законодательства, которые интересны с точки зрения концепции репродуктивных прав женщин. В 2000 г. был сужен перечень социальных показаний для искусственного прерывания беременности на поздних сроках до одного основания – беременности в результате совершения преступления, предусмотренного статьей 131 УК РФ (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 № 736). Были внесены поправки в закон «О рекламе», которые исключили возможности рекламы искусственного прерывания беременности как услуги, предоставляемой медицинскими учреждениями.

В ряде подзаконных актов последних лет содержатся нормы, усложняющие процесс обращения женщины за получением данной услуги. Введено доабортное психологическое консультирование, форма и содержание которого является предметом

острой критики в связи с целеполаганием такого консультирования: уговорить женщину сохранить беременность, а не оказать психологическую помощь. Сам тезис о том, что женщина нуждается в неременной психологической помощи без ее сознательного запроса в ситуации прерывания беременности, является дискриминационной и может привести к стигматизации женщин, пользующихся своим правом на аборт. Норма, закрепляющая место доабортного консультирования, содержится в редакции Приказа Минздрава России от 01.11.2012 № 572н 2016 г. (ст. 104 Приказа). Методические материалы для специалистов по преабортному консультированию, одобренные для применения государственными органами [5], содержат откровенные положения о «продавливании» женщин на отказ от принятого решения. В 2016 г. переработана форма информированного добровольного согласия женщины при обращении в медицинское учреждение по поводу искусственного прерывания беременности, которая после внесенных изменений стала более детальной в описании возможных осложнений, вводит «период ожидания», ультразвуковое исследование сопровождается демонстрацией изображения эмбриона и его сердцебиения. По сути, данным документом преследуется цель психологического воздействия на женщину, оттягивание момента осуществления заявленного к исполнению права, что, по нашему мнению, является насильственным актом, дефиниция которого дана в Пекинской декларации через определение «насилия в отношении женщин» и его разновидностей (физического, психологического, полового): ст. 113, пункт С – «физическое, половое и психологическое насилие со стороны или при попустительстве государства, где бы оно ни происходило» [8]. В ст. 114 документа упоминается «принудительная беременность» как форма насилия, которая, по нашему мнению, должна именоваться репродуктивным насилием (термином, отсутствующим в отечественном законодательстве), как и явление, описанное в следующей статье 115: принудительная стерилизация и принудительный аборт, принудительное/насильственное использование контрацептивов.

Доступ к контрацепции, помимо описанных радикальных средств, не регулируется российским законодательством. Не существует федеральных программ по повышению информированности населения в сфере репродуктивного здоровья и репродуктивных прав, программ по повышению доступности средств контрацепции, в том числе среди подростков. Специфическая разновидность насилия, описываемая международными документами, происходящая в семье, при обращении в медицинские учреждения, стигматизация жертв сексуального и репродуктивного насилия не фиксируется отечественным законодательством, за исключением «классических» составов статей УК РФ о покушениях на половую неприкосновенность личности.

Заключение

Правовая политика в области фиксации репродуктивных прав как явления, как правового института, как концепции развития личных прав человека, зиждется на

правоконсервативных идеологических началах, противопоставлении традиционных ценностей обобщенно «западным» и неприятию современной юридической терминологии в этой сфере. Российское законодательство в сфере фиксации и определения дефиниции репродуктивных прав отстает от международных стандартов организаций, чьим членом страна является. Необходимо кардинальная переработка медицинского законодательства в сфере его «общей части», устанавливающей принципы реализации прав человека в сфере репродукции.

Литература

1. Интерфакс. В России на сегодняшний день из общего числа бедных 82% составляют семьи с детьми [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: <https://www.interfax.ru/russia/770510> (дата обращения: 20.12.2021).
2. Врачи без границ. Безопасное прерывание беременности [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: <https://ru.msf.org/issues/bezopasnoe-preryvanie-beremennosti> (дата обращения: 20.12.2021).
3. ВОЗ. Вопросы здравоохранения. Репродуктивное здоровье [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: http://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/ (дата обращения: 20.12.2021).
4. ВОЗ. Мониторинг достижения всеобщего доступа к репродуктивному здоровью на национальном уровне. Концептуальные и практические вопросы. Соответствующие индикаторы. [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43920/9789244596838_rus.pdf?sequence=4 (дата обращения: 20.12.2021).
5. Психологическое консультирование женщин, планирующих искусственное прерывание беременности. Методическое письмо. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 17 июля 2017 г. [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinicheskii_protokol/%D0%94%D0%BE%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B5%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf (дата обращения: 20.12.2021).
6. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 (с изменениями и дополнениями).
7. ООН. Доклад Международной Конференции по народонаселению и развитию, Каир. 5-13 сентября 1994 г. [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: https://www.unfpa.org/sites/default/files/event-pdf/icpd_rus.pdf (дата обращения: 20.12.2021).
8. ООН. Пекинская декларация. Принята четвертой Всемирной конференцией по положению женщин, Пекин, 4-15 сентября 1995 г. [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/womdecl.shtml (дата обращения: 20.12.2021).
9. Постоянное Представительство РФ при ООН. Выступление Заместителя Постоянного представителя Д. С. Чумакова на пленарном заседании высокого уровня Генассамблеи ООН в связи с 25-летней годовщиной проведения Международной конференции по народонаселению и развитию [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: https://russiaun.ru/ru/news/ga_icpd170719 (дата обращения: 20.12.2021).
10. Генеральная Ассамблея ООН. Декларация от 25 сентября 2015 г. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. [Электронный ресурс]: *Режим доступа*: <https://docs.cntd.ru/document/420355765> (дата обращения: 20.12.2021).

International Standards and Definitions of Reproductive Human Rights: The Problem of Uncertainty in the Domestic Legal Order

Pirozhkova I. G.¹

PhD (History), PhD (Law), Assistant Professor, Chair for Constitutional and Municipal Law

Pominova I. V.²

MD, PhD, Chair for Hospital Surgery with the Course of Traumatology

1 – Tambov State Technical University, Tambov, Russian Federation

2 – G. R. Derzhavin Tambov State University Tambov, Russian Federation

Corresponding Author: Iskevich Irina; **e-mail:** irina_77707@list.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article describes the international regulatory framework fixing the definition of reproductive rights. The list of these rights has been identified and analyzed. The incompleteness of fixing human rights in the aforementioned area in the national constitutional and sectoral (medical) legislation is stated, the necessity of introducing the definition of reproductive rights into domestic legislation is formulated. The problem of compliance of the national legal framework in the field of medical legislation with international standards in this area is presented.

Keywords: reproductive rights, reproductive violence, international human rights standards, personal rights, positive human rights

References

1. Interfax. V Rossii na segodnyashnij den' iz obshchego chisla bednyh 82% sostavlyayut sem'i s det'mi. [In Russia today, out of the total number of the poor, 82% are families with children.] Retrieved from: <https://www.interfax.ru/russia/770510> (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
2. Vrachy bez granic. Bezopasnoe preryvanie beremennosti [MSF. Safe termination of pregnancy]: Retrieved from: <https://ru.msf.org/issues/bezopasnoe-preryvanie-beremennosti> (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
3. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Voprosy zdavoohraneniya. Reproaktivnoe zdorov'e [WHO. Topics. Reproductive Health] Retrieved from: http://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/ (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
4. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Monitoring dostizheniya vseobshchego dostupa k reaktivnomu zdorov'yu na nacional'nom urovne. Konceptual'nye i prakticheskie voprosy. Sootvetstvuyushchie indikatory. [WHO. National-level monitoring of the achievement of universal access to reproductive health: conceptual and practical considerations and related indicators.] Retrieved from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43920/9789244596838_rus.pdf?sequence=4 (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
5. Psihologicheskoe konsul'tirovanie zhenshchin, planiruyushchih iskusstvennoe preryvanie beremennosti. Metodicheskoe pis'mo. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 17.07.2017. [Psychological counseling for women planning artificial termination of pregnancy. Methodical letter. Ministry of Health of the Russian Federation. 17.07.2017] Retrieved from: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinikal_protokols/%D0%94%D0%BE%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B5%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)

6. Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii Federal'nyj zakon № 323 ot 21.11.2011 (s izmeneniyami i dopolnениyami). [On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation. Federal Law No. 323 dated November 21, 2011 (as amended).] (In Russ.)
7. OON. Doklad Mezhdunarodnoj Konferencii po narodonaseleniyu i razvitiyu, Kair. 5-13 sentyabrya 1994 g. [UN. Report of the International Conference on Population and Development, Cairo. September 5-13, 1994.]: Retrieved from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/event-pdf/icpd_rus.pdf (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
8. OON. Pekinskaya deklaraciya. Prinyata chetvertoj Vsemirnoj konferenciej po polozeniyu zhenshchin, Pekin, 4-15 sentyabrya 1995 g. [UN. Beijing Declaration. Adopted by the Fourth World Conference on Women, Beijing, 4-15 September 1995]: Retrieved from: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/womdecl.shtml (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
9. Postoyannoe Predstavitel'stvo RF pri OON. Vystuplenie Zamestitelya Postoyannogo predstavatelya D. S. Chumakova na plenarnom zasedanii vysokogo urovnya Genassamblei OON v svyazi s 25-letnej godovshchinoj provedeniya Mezhdunarodnoj konferencii po narodonaseleniyu i razvitiyu [Permanent Mission of the Russian Federation to the UN. Statement by Deputy Permanent Representative Dmitry Chumakov at the high-level plenary meeting of the UN General Assembly on the occasion of the 25th anniversary of the International Conference on Population and Development]: Retrieved from: https://russiaun.ru/ru/news/ga_icpd170719 (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)
10. Preobrazovanie nashego mira: Povestka dnya v oblasti ustojchivogo razvitiya na period do 2030 goda. General'naya Assambleya OON. Deklaraciya ot 25 sentyabrya 2015 g. [UN General Assembly. Declaration of 25 September 2015 Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development.]: Retrieved from: <https://docs.cntd.ru/document/420355765> (assessed: 20.12.2021). (In Russ.)

Дифференциально-клинические признаки корнеоретинальной дистрофии Биетти (клинический случай)

Чупров А. Д.

профессор, д.м.н., директор

Пидодний Е. А.

врач-офтальмолог

*Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация*

Автор для корреспонденции: Пидодний Екатерина Александровна; **e-mail:** nauka@ofmntk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Наследственные дистрофии сетчатки – клинически и генетически гетерогенная группа состояний, многие из которых имеют схожие симптомы и функциональные данные, что затрудняет диагностику и правильную постановку диагноза. Корнеоретинальная дистрофия Биетти – редкая форма наследственных дистрофий сетчатки с аутосомно-рецессивным типом наследования. При данной дистрофии визуализируются желто-белые кристаллы на сетчатке и наблюдается прогрессирующая атрофия пигментного эпителия сетчатки, скопление пигмента, склерозирование хориокапилляров. К развитию заболевания приводит мутация в гене CYP4V2. В настоящее время описано 50 различных мутаций CYP4V2, большинство из которых являются миссенс-мутациями. В данной статье представлен клинический случай генетически подтвержденной корнеоретинальной дистрофии Биетти с описанием клинико-функциональных признаков, на которые необходимо обратить внимание при постановке диагноза и учитывать в дифференциальной диагностике других наследственных дистрофий сетчатки. Проведение молекулярно-генетического анализа необходимо в сомнительных клинических случаях, а также для генетического консультирования родственников из группы риска и пренатального тестирования беременности с высоким риском.

Ключевые слова: корнеоретинальная дистрофия Биетти, генетический анализ, полное экзомное секвенирование, ген CYP4V2, наследственные дистрофии сетчатки, миссенс-мутации

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-60-69

Для цитирования: Чупров А. Д., Пидодний Е. А. Дифференциально-клинические признаки корнеоретинальной дистрофии Биетти (клинический случай). *Медицина* 2022; 10(1): 60-69.

Введение

Клинические симптомы, результаты тестирования поля зрения и электрофизиологических исследований корнеоретинальной дистрофии Биетти аналогичны наследственным дистрофиям сетчатки, которые попадают под категорию пигментного ретинита, что часто приводит к ошибочной постановке диагноза пациенту. Кристаллическая корнеоретинальная дистрофия Биетти – наследственная дистрофия сетчатки, впервые описанная Биетти в 1937 году [3]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Заболевание характеризуется многочисленными сверкающими желто-белыми

кристаллами на сетчатке и прогрессирующей атрофией пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров [2,3]. Маленькие блестящие кристаллы могут также встречаться в лимбе роговицы и циркулирующих лимфоцитах. Кристаллические отложения сетчатки выявляются преимущественно в заднем полюсе сетчатки в наружных и внутренних слоях сетчатки [3,8].

Корнеоретинальная дистрофия обычно проявляется к 20-40 годам, клинически характерна никталопия, снижение остроты зрения и сужение полей зрения. Данное заболевание имеет широкую распространенность в Китае и Японии. Патогенные варианты CYP4V2 были обнаружены у 97,7% лиц китайского происхождения [5,6]. Поэтому необходимо уточнять происхождение и национальность пациента.

Локус гена, ответственного за дистрофию, был картирован в 4q35-qter с помощью анализа генетического сцепления в нескольких семьях с дистрофией Биетти, и впоследствии CYP4V2 был идентифицирован как причинный ген [7,9]. Ген CYP4V2 состоит из 11 экзонов, которые кодируют широко экспрессируемый член семейства цитохрома P450 из 525 аминокислот. Цитохром P 450 участвует в синтезе жирных кислот. В настоящее время описано 50 различных мутаций CYP4V2, большинство из которых являются миссенс-мутациями [4].

Диагноз устанавливается на основании клиническо-функциональной картины, данных генетического анализа, учитывается национальность пациента. В данной статье описан клинический случай пациентки с генетически подтвержденным диагнозом корнеоретинальной дистрофии Биетти, ранее наблюдавшейся с диагнозом тапеторетинальная абиотрофия.

Цель

Цель – представить дифференциально-клинические признаки корнеоретинальной дистрофии Биетти, отличающие данную наследственную дистрофию от тапеторетинальной абиотрофии (пигментного ретинита).

Материал и методы

Пациентке проведено комплексное клиничко-функциональное обследование, включающее визометрию, кинетическую периметрию, авторефрактометрию, офтальмоскопию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию макулярной зоны на томографе Spectralis HRA+OCT и роговицы (Optovue RTVue-100), электроретинографию в программе ERG OU стандарт (Tomey EP-1000), сделаны снимки глазного дна в режиме multicolor, выполненные на оптическом когерентном томографе Spectralis HRA+OCT.

Собран генеалогический анамнез и выполнено полное экзомное секвенирование методом NGS с последующей консультацией офтальмогенетика ФГБНУ «МГНЦ».

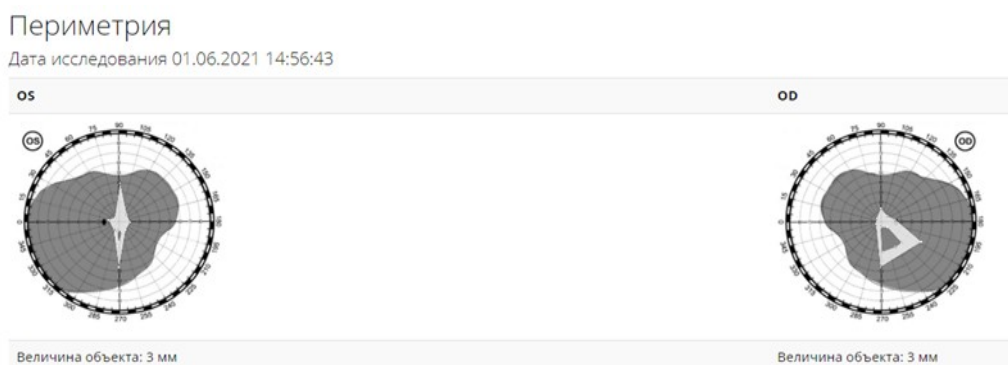
Результаты

Пациентка А., 51 год, обратилась в Оренбургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на снижение центрального зрения, прогрессивное сужение полей зрения, ухудшение сумеречного зрения в последние 10 лет. С 2005 года наблюдается с диагнозом тапеторетинальная абнотрофия ОУ. Диагноз выставлен офтальмологом по месту жительства, ежегодно получала курсы консервативной нейротрофической, ретинопротекторной и метаболической терапии. В анамнезе в 2009 году выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы обоих глаз. Соматическая патология отсутствует.

Пациентка по национальности – китайка. Генеалогический анамнез не отягощен ни по материнской, ни по отцовской линии. Родители клинически здоровы. Сестра пациентки не имеет клинических проявлений заболевания.

Острота зрения OD=0,2 не корригирует, OS=0,1 не корригирует. По данным авторефрактометрии: OD – смешанный астигматизм (sph (+)0,5D cyl (-)0,75 D), OS – смешанный астигматизм (sph (+)0,5D cyl (-)1,0 D). При кинетической периметрии ОУ отмечается концентрическое сужение полей зрения до 10-30 градусов от точки фиксации (величина объекта 3 мм) (рис.1).

Рис. 1. Кинетическая периметрия



При биомикроскопии переднего отрезка ОУ спокойны, роговица прозрачная, передняя камера средняя, влага прозрачная, радужка спокойная, зрачок 3 мм, реакция на свет сохранена, артефакция, положение ИОЛ правильное, в стекловидном теле – нитчатая деструкция. Офтальмоскопия глазного дна: ДЗН деколорирован, монотонный, на сетчатке визуализируются множественные кристаллические отложения по заднему полюсу с максимальной концентрацией в парамакулярной зоне, отложение пигмента,

перераспределение пигмента, атрофия пигментного эпителия на крайней, средней периферии, просматриваются сосуды хориоидеи. На рис. 2 представлены снимки в режиме multicolor, выполненные на оптическом когерентном томографе Spectralis HRA+ОСТ (Heidelberg).

Рис. 2. Снимки в режиме multicolor (Spectralis HRA+ОСТ Heidelberg) пациентки с корнеоретиальной дистрофией Биетти.

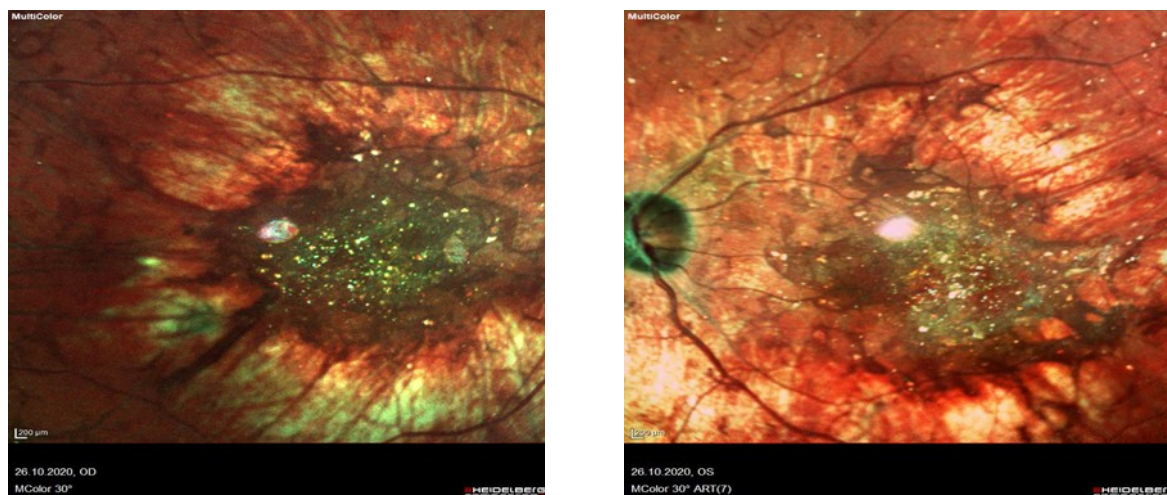
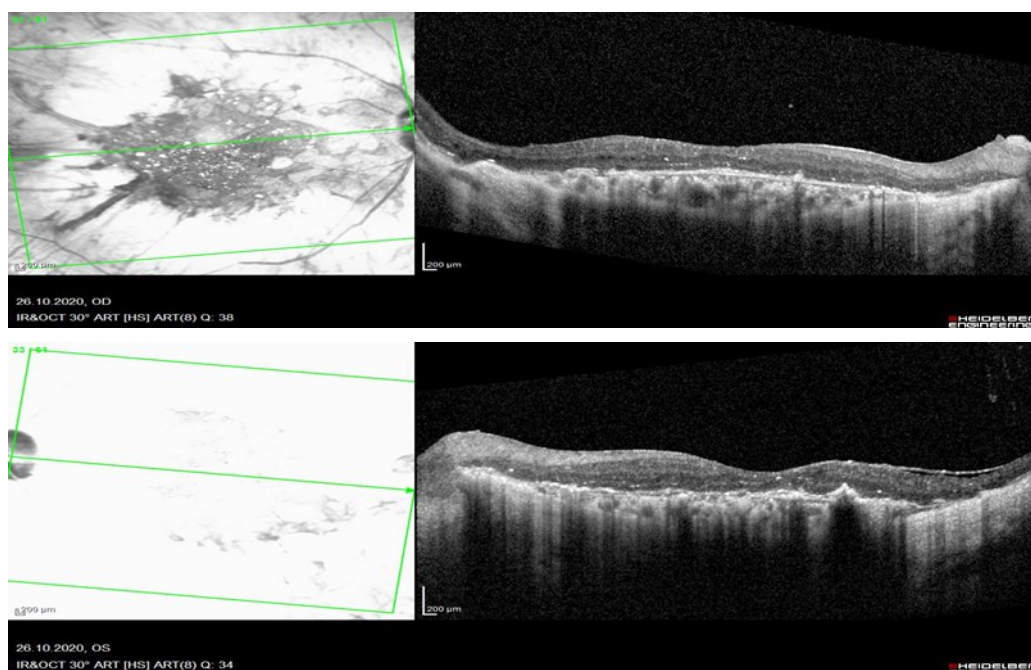


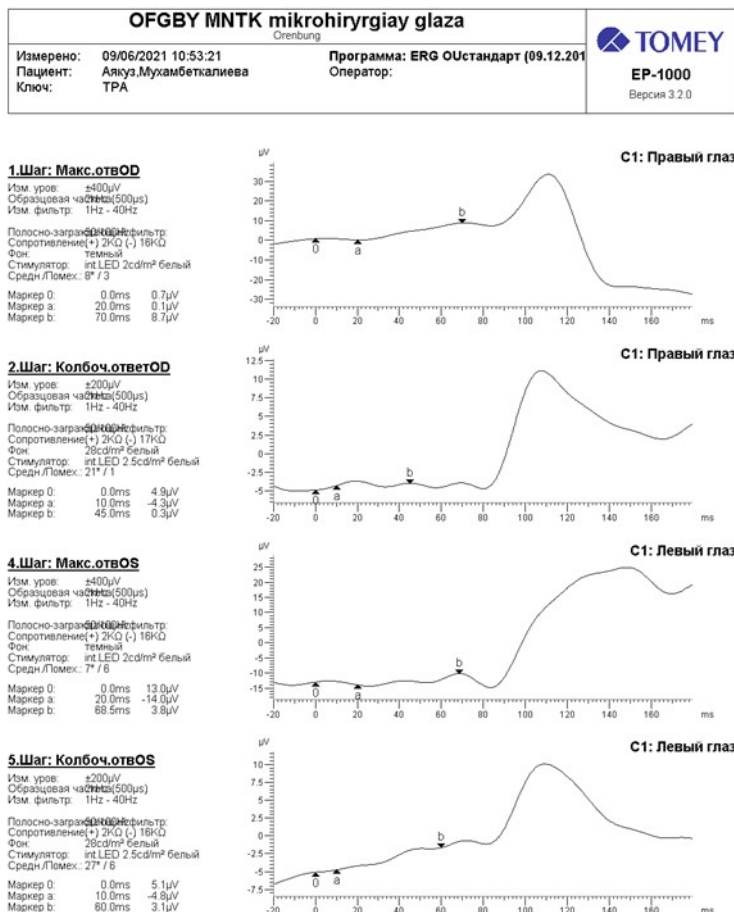
Рис. 3. Оптическая когерентная томография сетчатки spectralis HRA+ОСТ (Heidelberg) пациентки с корнеоретиальной дистрофией Биетти.



Результаты оптической когерентной томографии макулярной зоны (Spectralis HRA+ОСТ Heidelberg): OU Профиль сетчатки деформирован, эпиретинальный фиброз, тангенциально-тракционный синдром, мелкие гиперрефлективные очаги во всех слоях сетчатки. Участки разрушения эллипсоидной зоны и атрофия пигментного эпителия сетчатки, хориосклероз (рис.3).

Пациентке проведена электроретинография с использованием программы ERG OU стандарт (Tomey EP-1000). По данным ЭРГ амплитуда волн «а» и «в» резко снижена при максимальном и колбочковом ответе, увеличение латентности общего биопотенциала сетчатки, что свидетельствует о поражении палочковой и колбочковой системы, регистрируется «угасающая» ЭРГ (рис. 4).

Рис. 4. Электроретинография (программа ERG OU стандарт Tomey EP-1000).



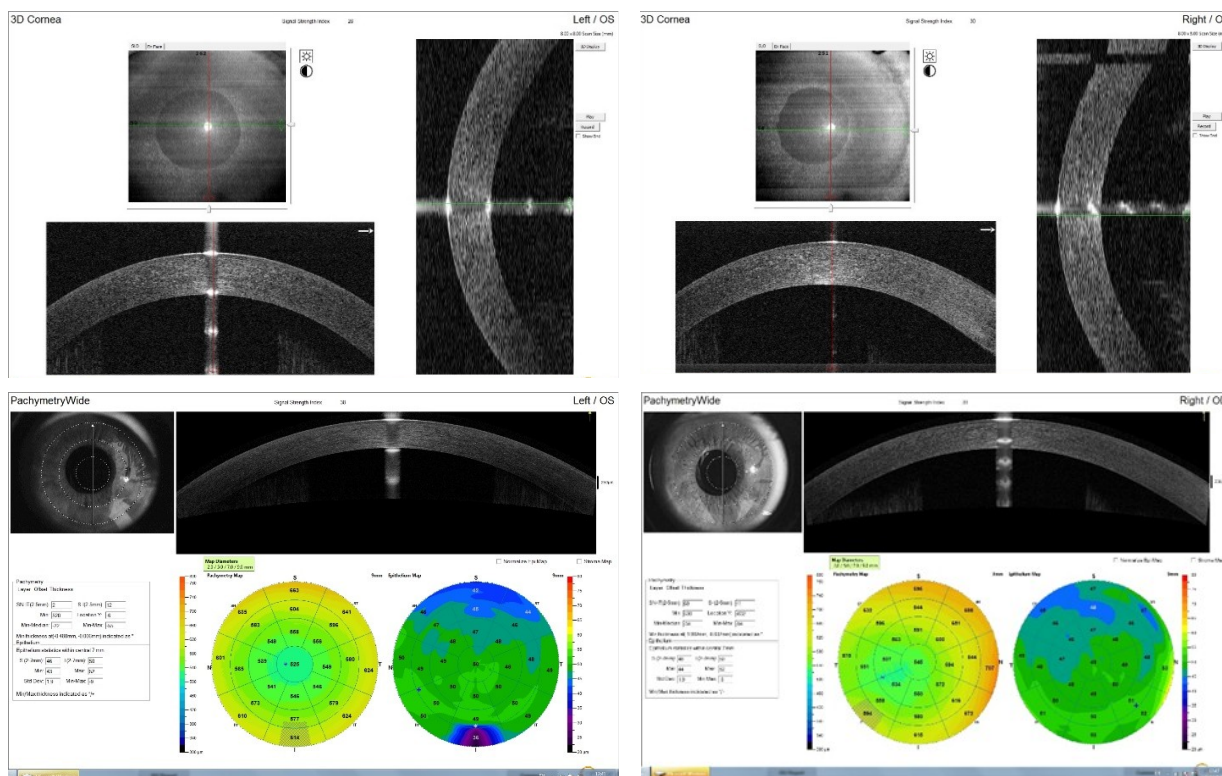
Пациентке выполнен генетический анализ – полное экзомное секвенирование методом NGS. Это генетический тест, который помогает обнаружить изменения (варианты) в генетическом коде пациента. У пациентки обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs1300138505) в гомозиготном состоянии в 7 экзоне (из 11) в гене CYP4V2, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга (c.802-8_810delinsGC) [10,12]. Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию корнеоретинальной дистрофии Биетти. Обнаруженный вариант был описан в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с корнеоретинальной дистрофией Биетти [1].

Пациентка была проконсультирована офтальмогенетиком ФГБНУ «МГНЦ». На основании полученных результатов выставлен диагноз – корнеоретинальная дистрофия тип Биетти.

Рекомендовано дополнительное проведение кератотопографии, ОКТ роговицы, переднего отрезка.

После генетической верификации диагноза проведена оптическая когерентная томография роговицы на томографе Optovue RTVue-100.

Рис. 5. Оптическая когерентная томография роговицы (Optovue RTVue-100).



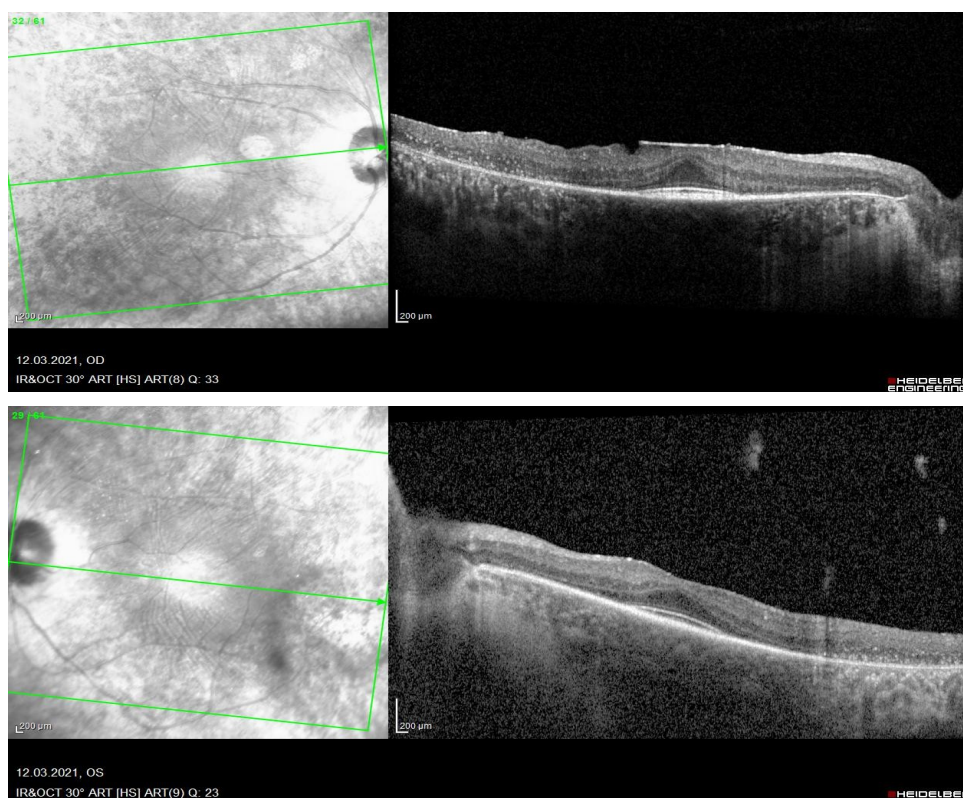
По данным оптической когерентной томографии роговицы OU определяется смещение центра роговицы, неравномерная толщина, помутнение роговицы в параоптической зоне, истончение эпителия в верхнем и нижнем отделах (на OS в большей степени) (рис. 5).

Пациентке назначена консервативная нейро-, ретинопротекторная, метаболическая и кератопластическая терапия.

Таким образом, скопление пигмента, его перераспределение на крайней и средней периферии сетчатки может ошибочно трактоваться как «костные тельца» (скопления пигмента в интравитреальных слоях), а наличие у пациента никталопии, концентрических суженных полей зрения приводит к неправильной постановке диагноза – тапеторетинальная абнотрофия (пигментный ретинит). Схожие электрофизиологические показатели («угасающая», «нерегистрируемая» ЭРГ) могут подтвердить ошибочный диагноз. Поэтому важными клиническими признаками корнеоретинальной дистрофии Биетти является кристаллические включения на сетчатке, определяющиеся офтальмоскопически преимущественно у заднего полюса, у некоторых пациентов

вариабельные кристаллические отложения обнаруживаются в лимбе роговицы [11]. На оптической когерентной томографии сетчатки кристаллические отложения визуализируются как гиперрефлективные образования во всех слоях сетчатки, причем локализация многих этих включений может не совпадать с офтальмоскопической картиной. На оптической когерентной томографии также визуализируется атрофия пигментного эпителия, разрушение эллипсоидной зоны, что характерно и для тапеторетинальной абитрофии, но при последней эллипсоидная зона длительно сохранна в субфовеолярной зоне и имеет характерный вид (рис. 6).

Рис. 6. Оптическая когерентная томография сетчатки Spectralis HRA+OCT (Heidelberg) пациентки с PDE-6A, ассоциированным пигментным ретинитом.



Проведение молекулярно-генетического анализа необходимо, если клинические данные не убедительны. Кроме того, выявление патогенных вариантов мутации у носителей необходимо для генетического консультирования родственников из группы риска и пренатального тестирования беременности с высоким риском.

В настоящее время таргетное лечение данной наследственной дистрофии сетчатки отсутствует. Ежегодное офтальмологическое обследование необходимо для мониторинга, оценки прогрессирования заболевания и установки инвалидности, получения средств технической реабилитации.

Знание мутации гена, которая приводит к развитию заболевания, позволяет отслеживать новые клинические исследования в сфере геномного редактирования и принимать участие в клинических исследованиях новых методов лечения.

Вывод

Корнеоретинальная дистрофия Биетти имеет характерную клиническую картину. Основными дифференциально-клиническими признаками, отличающими дистрофию Биетти от других наследственных дистрофий сетчатки, являются кристаллические отложения в сетчатке и роговице на фоне прогрессирующей атрофии пигментного эпителия и разрушения эллипсоидной зоны, манифестации заболевания к 30-40 годам, а также высокая встречаемость у лиц китайского происхождения.

Литература

1. Astuti G.D., Sun V., Bauwens M. et al. Novel insights into the molecular pathogenesis of CYP4V2-associated Bietti's retinal dystrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 2015; 3(1): 14-29. doi: 10.1002/mgg3.109.
2. Bagolini B., Ioli-Spada G. Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1968; 65(1): 53-60. doi: 10.1016/0002-9394(68)91028-3.
3. Bietti G. Ueber familiaeres Vorkommen von 'Retinitis punctata albescens' (verbunden mit 'Dystrophia marginalis cristallinea corneae'), Glitzern des Glaskoerpers und anderen degenerativen Augenveraenderungen. *Klin Monatsbl Au enheikd* 1937; 99: 737-757.
4. Halford S., Liew G., Mackay D.S., Sergouniotis P.I., Holt R. et al. Detailed phenotypic and genotypic characterization of Bietti crystalline dystrophy. *Ophthalmology* 2014; 121: 1174-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.042.
5. Hu D.N. Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China. *Am J Med Genet.* 1982; 12(1): 51-56. doi: 10.1002/ajmg.1320120107.
6. Hu D.N. Ophthalmic genetics in China. *Ophthal Paediat Genet.* 1983; 2: 39-45. doi: 10.3109/13816818309007148.
7. Jiao X., Munier F.L., Iwata F., Hayakawa M., Kanai A. et al. Genetic linkage of Bietti crystallin corneoretinal dystrophy to chromosome 4q35. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(5): 1309-1313. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62960-7.
8. Kaiser-Kupfer M.I., Chan C.C., Markello T.C., Crawford M.A., Caruso R.C., Csaky K.G., Guo J., Gahl W.A. Clinical biochemical and pathologic correlations in Bietti's crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(5): 569-582. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76572-9.
9. Li A., Jiao X., Munier F.L., Schorderet D.F., Yao W. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(5): 817-826. doi: 10.1086/383228.
10. Park Y.J., Hwang D.J., Seong M.W., Park S.S., Woo S.J. Bietti Crystalline Retinopathy Confirmed by Mutation of CYP4V2 Gene in a Korean Patient. *Korean J Ophthalmol.* 2016; 30(1): 81-3. doi: 10.3341/kjo.2016.30.1.81.
11. Vargas M., Mitchell A., Yang P. et al. Bietti Crystalline Dystrophy. *GeneReviews [Internet]* 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91457/>.
12. Wada Y., Itabashi T., Sato H., Kawamura M., Tada A., Tamai M. Screening for mutations in CYP4V2 gene in Japanese patients with Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(5): 894-9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.11.065.

Differential Clinical Signs of Bietti Corneoretinal Dystrophy (Clinical Case)

Chuprov A. D.

Professor, Doctor of Medicine, Director

Pidodniy E. A.

Ophthalmologist

Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation

Corresponding Author: Pidodniy E.A., **e-mail:** nauka@ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Hereditary retinal dystrophies are clinically and genetically heterogeneous group of conditions, many of which have similar symptoms and functional findings, making correct diagnosis difficult. Bietti corneoretinal dystrophy is a rare form of hereditary retinal dystrophy with an autosomal recessive mode of inheritance. With this dystrophy, yellow-white crystals are visualized on the retina and progressive atrophy of the retinal pigment epithelium, pigment accumulation, and sclerosis of the choriocapillaries are observed. A mutation in the CYP4V2 gene leads to the development of the disease. Currently, 50 different CYP4V2 mutations have been described, most of which are missense mutations. The article presents a clinical case of genetically confirmed Bietti corneoretinal dystrophy with a description of the clinical and functional signs that should be considered when making a diagnosis and taken into account in the differential diagnosis of other hereditary retinal dystrophies. Molecular genetic analysis is necessary in doubtful clinical cases, as well as for genetic counseling of relatives at risk and prenatal testing of high-risk pregnancies.

Key words: Bietti corneoretinal dystrophy, genetic analysis, whole exome sequencing, CYP4V2 gene, hereditary retinal dystrophies, missense mutations

References

1. Astuti G.D., Sun V., Bauwens M. et al. Novel insights into the molecular pathogenesis of CYP4V2-associated Bietti's retinal dystrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 2015; 3(1): 14-29. doi: 10.1002/mgg3.109.
2. Bagolini B., Ioli-Spada G. Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1968; 65(1): 53-60. doi: 10.1016/0002-9394(68)91028-3.
3. Bietti G. Ueber familiaeres Vorkommen von 'Retinitis punctata albescens' (verbunden mit 'Dystrophia marginalis cristallinea corneae'), Glitzern des Glaskorpers und anderen degenerativen Augenveraenderungen. *Klin Monatsbl Au enheikd* 1937; 99: 737-757.
4. Halford S., Liew G., Mackay D.S., Sergouniotis P.I., Holt R. et al. Detailed phenotypic and genotypic characterization of Bietti crystalline dystrophy. *Ophthalmology* 2014; 121: 1174-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.042.
5. Hu D.N. Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China. *Am J Med Genet.* 1982; 12(1): 51-56. doi: 10.1002/ajmg.1320120107.
6. Hu D.N. Ophthalmic genetics in China. *Ophthal Paediat Genet.* 1983; 2: 39-45. doi: 10.3109/13816818309007148.
7. Jiao X., Munier F.L., Iwata F., Hayakawa M., Kanai A. et al. Genetic linkage of Bietti crystallin corneoretinal dystrophy to chromosome 4q35. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(5): 1309-1313. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62960-7.

8. Kaiser-Kupfer M.I., Chan C.C., Markello T.C., Crawford M.A., Caruso R.C., Csaky K.G., Guo J., Gahl W.A. Clinical biochemical and pathologic correlations in Bietti's crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(5): 569-582. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76572-9.
9. Li A., Jiao X., Munier F.L., Schorderet D.F., Yao W. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene *CYP4V2*. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(5): 817–826. doi: 10.1086/383228.
10. Park Y.J., Hwang D.J., Seong M.W., Park S.S., Woo S.J. Bietti Crystalline Retinopathy Confirmed by Mutation of *CYP4V2* Gene in a Korean Patient. *Korean J Ophthalmol.* 2016; 30(1): 81-3. doi: 10.3341/kjo.2016.30.1.81.
11. Vargas M., Mitchell A., Yang P. et al. Bietti Crystalline Dystrophy. *GeneReviews [Internet]* 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91457/>.
12. Wada Y., Itabashi T., Sato H., Kawamura M., Tada A., Tamai M. Screening for mutations in *CYP4V2* gene in Japanese patients with Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(5): 894-9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.11.065.