

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Денис Ребриков, д. б. н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Александр Эттингер, д. м. н., профессор

РЕДАКТОРЫ Валентина Гейдебрект, Надежда Тихомирова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов

ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. И. Аверин, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
Н. Н. Алипов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. В. Белоусов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
М. Р. Богомилский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. К. Божено, д. м. н., к. б. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Былова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. Р. Гайнетдинов, к. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)
Г. Е. Гендлин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н. (Москва, Россия)
Л. Р. Горбачева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
И. Г. Гордеев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Гудков, PhD, DSc (Буффало, США)
Н. В. Гуляева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Е. И. Гусев, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Даниленко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Т. В. Зарубина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. И. Затевахин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Е. Каган, профессор (Питтсбург, США)
Ю. Г. Кжышковска, д. б. н., профессор (Гейдельберг, Германия)
Б. А. Кобринский, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Козлов, MD PhD (Вена, Австрия)
Ю. В. Котелевцев, к. х. н. (Москва, Россия)
М. А. Лебедев, PhD (Дарем, США)
Н. Е. Мантурова, д. м. н. (Москва, Россия)
О. Ю. Милушкина, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
З. Б. Митупов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. А. Мошковский, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Д. Б. Мунблит, MSc, PhD (Лондон, Великобритания)

В. В. Негребетский, д. х. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Новиков, д. б. н. (Москва, Россия)
Ю. П. Пивоваров, д. м. н., академик РАН, профессор (Москва, Россия)
А. Г. Платонова, д. м. н. (Киев, Украина)
Н. В. Полунина, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. В. Порядин, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Разумовский, член-корр., профессор (Москва, Россия)
О. Ю. Реброва, д. м. н. (Москва, Россия)
А. С. Рудой, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
А. К. Рылова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. М. Савельева, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Ф. Семиглазов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Н. А. Скоблина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Т. А. Славянская, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Смирнов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. Спаллоне, д. м. н., профессор (Рим, Италия)
В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Степанов, член-корр. РАН, д. б. н., профессор (Томск, Россия)
С. В. Сучков, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Х.П.Тахчиди, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. Е. Труфанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
О. О. Фаворова, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
М. Л. Филипенко, к. б. н. (Новосибирск, Россия)
Р. Н. Хазипов, д. м. н. (Марсель, Франция)
М. А. Чундокова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. Л. Шимановский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. Н. Шишкина, д. б. н. (Новосибирск, Россия)
Р. И. Якубовская, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <http://vestnikrgmu.ru/login>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@vestnikrgmu.ru

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@vestnikrgmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997

Журнал включен в Scopus. CiteScore 2020: 0,4

Журнал включен в WoS. JCR 2020: 0,4

Индекс Хирша (h²) журнала по оценке Google Scholar: 6

Scopus®

WEB OF SCIENCE™

Google
scholar

Журнал включен в РИНЦ. IF 2018: 0,5

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 507)

Здесь находится открытый архив журнала

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.24075/vrgmu.2021-02

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012769 от 29 июля 1994 г.

Учредитель и издатель — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 30.04.2021
Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии PrintFormula
www.print-formula.ru

BULLETIN OF RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL JOURNAL OF PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Denis Rebrikov, DSc, professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Alexander Oettinger, DSc, professor

EDITORS Valentina Geidebrekht, Nadezda Tikhomirova

TECHNICAL EDITOR Evgeniy Lukyanov

TRANSLATORS Ekaterina Tretiyakova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina

EDITORIAL BOARD

Averin VI, DSc, professor (Minsk, Belarus)
Alipov NN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Belousov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bogomilskiy MR, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bozhenko VK, DSc, CSc, professor (Moscow, Russia)
Bylova NA, CSc, docent (Moscow, Russia)
Gainetdinov RR, CSc (Saint-Petersburg, Russia)
Gendlin GYe, DSc, professor (Moscow, Russia)
Ginter EK, member of RAS, DSc (Moscow, Russia)
Gorbacheva LR, DSc, professor (Moscow, Russia)
Gordeev IG, DSc, professor (Moscow, Russia)
Gudkov AV, PhD, DSc (Buffalo, USA)
Gulyaeva NV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Gusev EI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Danilenko VN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Zarubina TV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Zatevakhin II, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Kagan VE, professor (Pittsburgh, USA)
Kzyzhkowska YuG, DSc, professor (Heidelberg, Germany)
Kobriniskii BA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Kozlov AV, MD PhD, (Vienna, Austria)
Kotelevtsev YuV, CSc (Moscow, Russia)
Lebedev MA, PhD (Darem, USA)
Manturova NE, DSc (Moscow, Russia)
Milushkina OYu, DSc, professor (Moscow, Russia)
Mitupov ZB, DSc, professor (Moscow, Russia)
Moshkovskii SA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Munblit DB, MSc, PhD (London, Great Britain)

Negrebetsky VV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Novikov AA, DSc (Moscow, Russia)
Pivovarov YuP, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Platonova AG, DSc (Kiev, Ukraine)
Polunina NV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Poryadin GV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Razumovskii AYU, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Rebrova OYu, DSc (Moscow, Russia)
Rudoy AS, DSc, professor (Minsk, Belarus)
Rylova AK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Savelieva GM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Semiglazov VF, corr. member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Skoblina NA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Slavyanskaya TA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Smirnov VM, DSc, professor (Moscow, Russia)
Spallone A, DSc, professor (Rome, Italy)
Starodubov VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Stepanov VA, corr. member of RAS, DSc, professor (Tomsk, Russia)
Suchkov SV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Takhchidi KhP, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Trufanov GE, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Favorova OO, DSc, professor (Moscow, Russia)
Filipenko ML, CSc, leading researcher (Novosibirsk, Russia)
Khazipov RN, DSc (Marsel, France)
Chundukova MA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Shimanovskii NL, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Shishkina LN, DSc, senior researcher (Novosibirsk, Russia)
Yakubovskaya RI, DSc, professor (Moscow, Russia)

SUBMISSION <http://vestnikrgmu.ru/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@vestnikrgmu.ru

COLLABORATION manager@vestnikrgmu.ru

ADDRESS ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997

Indexed in Scopus. CiteScore 2020: 0.4

Scopus®

Indexed in WoS. JCR 2020: 0.4

WEB OF SCIENCE™

Five-year h-index is 6

Google
scholar

Indexed in RSCI. IF 2018: 0.5

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 507)



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

Open access to archive

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.24075/brsmu.2021-02

The mass media registration certificate № 012769 issued on July 29, 1994

Founder and publisher is Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 30.04.2021
Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

МНЕНИЕ	5
<p>Принудительное лицензирование в фармации: текущее регулирование и перспективы Т. Ю. Гайдин, С. А. Рожнова</p> <p>Compulsory licensing in pharmaceutical industry: current state of affairs and prospects Gaydin TY, Rozhnova SA</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	12
<p>Уровень микроРНК miR-374 повышается в клетках BeWo b30 при гипоксии Е. Н. Князев, С. Ю. Пауль</p> <p>Levels of miR-374 increase in BeWo b30 cells exposed to hypoxia Knyazev EN, Paul SYu</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	19
<p>Изменения микробиоты кишечника и их связь с кортизолом, мелатонином и интерлейкином-6 у лиц с хронической инсомнией А. А. Масюткина, Л. Н. Гуменюк, Ю. В. Фатовенко, Л. Е. Сорокина, С. С. Байрамова, А. И. Алексеенко, Ю. В. Шавров, А. А. Романова, Д. И. Сейдаметова</p> <p>Changes in gut microbiota composition and their associations with cortisol, melatonin and interleukin 6 in patients with chronic insomnia Masyutina AA, Gumenyuk LN, Fatovenko YuV, Sorokina LE, Bayramova SS, Alekseenko AI, Shavrov YuV, Romanova AA, Seydametova DI</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	27
<p>Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на систему «мать–плацента–плод» Н. А. Низяева, Н. А. Ломова, Е. Л. Долгополова, У. Л. Петрова, Т. Э. Карапетян, Р. Г. Шмаков, В. Е. Франкевич</p> <p>The impact of the novel coronavirus infection COVID-19 on the mother-placenta-fetus system Nizyaeva NV, Lomova NA, Dolgopolova EL, Petrova UL, Karapetyan TE, Shmakov RG, Frankevich VE</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	35
<p>УЗ-признаки герминогенных опухолей яичников у беременных перед хирургическим лечением или химиотерапией А. А. Герасимова, П. А. Клименко</p> <p>Sonographic features of ovarian tumors in pregnant women before surgical intervention and chemotherapy Gerasimova AA, Klimenko PA</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	42
<p>Изменение торка фронтальных зубов с оценкой толщины костной ткани на конусно-лучевом компьютерном томографе И. С. Копецкий, Н. Г. Месхия, А. И. Копецкая, Д. А. Еремин, Д. Д. Орехова</p> <p>Planning orthodontic frontal teeth inclination and estimating bone thickness from cone-beam computed tomography images Kopetskiy IS, Meskhiya NG, Kopetskaya AI, Eremin DA, Orekhova DD</p>	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	49
<p>Оценка термометрических данных костной ткани при формировании воспринимающего материнского ложа под цилиндрические дентальные имплантаты А. В. Иващенко, А. Е. Яблоков, В. С. Тлустенко, М. А. Постников, Н. В. Попов, В. П. Тлустенко, В. В. Тугушев, Н. И. Черезова, А. А. Мухина, Г. Н. Беланов</p> <p>Analysis of osseous tissue temperature during preparation of recipient bed for cylindrical implants Ivashchenko AV, Yablokov AE, Tlustenko VS, Postnikov MA, Popov NV, Tlustenko VP, Tugushev VV, Cherezova NI, Mukhina AA, Belanov GN</p>	
МЕТОД	55
<p>Разработка номенклатуры понятий и логических схем по амбулаторному ведению пациентов с подагрой И. С. Осмоловский, Т. В. Зарубина, Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов, А. А. Клименко</p> <p>Development of medical nomenclature and algorithms for diagnosis and treatment of gout in outpatient settings Osmolovsky IS, Zarubina TV, Shostak NA, Kondrashov AA, Klimenko AA</p>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	63
<p>Билатеральная компрессия срединного нерва апоневрозом двуглавой мышцы плеча на уровне локтевого сустава (Лациртус-синдром) И. М. Ишихов, К. В. Коломиец, Ф. М. Гамидов, Е. В. Ганцгорн</p> <p>Bilateral lacertus fibrosus entrapment of median nerve at the elbow (Lacertus syndrome) Ishikhov IM, Kolomiets KV, Gamidov FM, Gantsgorn EV</p>	

Эффективность медико-социальной реабилитации постинсультных пациентов с нарушениями средней степени тяжести

В. В. Храмов, К. П. Кобаева, Л. Ю. Архипова, В. О. Алексеева, М. И. Лукьянова

Effectiveness of post-stroke social rehabilitation in patients with moderate impairments

Khramov VV, Kobaeva KP, Arkhipova LU, Alekseeva VO, Lukyanova MI

Распространенность факторов риска нарушения здоровья и эмоционального благополучия учителей в условиях дистанционного обучения

О. Ю. Милушкина, О. Ф. Жуков, О. В. Луканова, С. В. Маркелова, Н. А. Скоблина

Prevalence of risk factors for health and emotional well-being of teachers in the context of distance learning

Milushkina OYu, Zhukov OF, Lukanova OV, Markelova SV, Skoblina NA

ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ: ТЕКУЩЕЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Т. Ю. Гайдин^{1,2} ✉, С. А. Рожнова¹

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Проблема применения принудительного лицензирования (ПЛ) актуальна для фармацевтических рынков во многих странах. Целью работы было проанализировать последствия применения ПЛ в системе обращения лекарственных средств (ЛС) для обеспечения охраны жизни и здоровья граждан в рамках конкурентной политики на рынке ЛС. С помощью PEST-анализа определены экономические, социальные, технологические и политические проблемы, связанные с ПЛ в фармации. Показаны возможности применения ПЛ как инструмента конкурентной политики для регулирования случаев злоупотреблений фармацевтическими компаниями-патентообладателями доминирующим положением на российском рынке ЛС, что приводит к снижению благосостояния потребителей и угрожает жизни и здоровью граждан. На сегодняшний день законодательством защищены как патентообладатели в сфере фармацевтической разработки, так и субъекты обращения ЛС. Продолжается дискуссия об эффективности возможного ПЛ как инструмента конкурентной политики для охраны жизни и здоровья граждан, но на сегодняшний день ПЛ в России применяют в исключительных случаях. Необходим поиск экономического баланса между стимулами к инновационной активности компаний, окупающих вложения в исследования и разработки, долгосрочным доходом с продажи ЛС и доступностью ЛС.

Ключевые слова: принудительное лицензирование, конкурентная политика в фармации, лекарственные средства, PEST-анализ

Вклад авторов: Т. Ю. Гайдин — работа с материалами, проведение исследования, подготовка черновика рукописи; С. А. Рожнова — планирование и проведение исследования, анализ литературы, подготовка черновика рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Тимофей Юрьевич Гайдин
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; gaty18a@econ.msu.ru

Статья получена: 09.02.2021 **Статья принята к печати:** 22.02.2021 **Опубликована онлайн:** 09.03.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.011

COMPULSORY LICENSING IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY: CURRENT STATE OF AFFAIRS AND PROSPECTS

Gaydin TY^{1,2} ✉, Rozhnova SA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The problem of compulsory licensing (CL) in the pharmaceutical industry is being discussed worldwide. The aim of this paper was to analyze the effects of using CL for pharmaceutical drugs (PD) as part of competitive policies aimed at safeguarding the life and health of the population. Using PEST-analysis, we identify the main political, economic, social and technological problems associated with using CL in the pharmaceutical industry. We demonstrate the potential of CL as a tool for countering the threats to public health caused by the abuse of market dominance by pharmaceutical patent holders. At present, both developers of pharmaceutical innovations (patent-holders) and other entities involved in drug circulation are protected by law. There is ongoing debate about the efficacy of CL as a tool ensuring the implementation of competitive policies aimed at safeguarding the rights to life and health. However, in Russia CL is applied only under exceptional circumstances. An economic balance should be sought between the incentives for innovation, long-term profits from selling PDs and PD accessibility.

Keywords: compulsory licensing, competition in pharmaceutical industry, drugs, PEST-analysis.

Author contribution: Gaydin TY analyzed the literature, conducted the study and wrote the draft of the manuscript; Rozhnova SA planned and conducted the study, analyzed the literature and wrote the draft of the manuscript

✉ **Correspondence should be addressed:** Timofey Yu. Gaidin
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; gaty18a@econ.msu.ru

Received: 09.02.2021 **Accepted:** 22.02.2021 **Published online:** 09.03.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.011

В настоящее время проблема недостаточного правового регулирования применения принудительного лицензирования (ПЛ) для ограничения злоупотребления доминирующим положением на рынке остается актуальной. Перспективным является использование в законодательстве фактора охраны жизни и здоровья граждан для применения ПЛ. Мировые экономические, политические и социальные вызовы отражаются на системе обращения лекарственных средств (ЛС), обостряя взаимодействие участников фармацевтического рынка. Наряду с нормами патентной защиты национальных фармацевтических рынков и полноценного лекарственного обеспечения своих граждан международное законодательство использует различные механизмы, в том числе процедуру ПЛ. В российском законодательстве данный вопрос регламентирован

Гражданским кодексом Российской Федерации (ГК РФ). Так, в соответствии с законодательством Правительство имеет право в интересах обороны и безопасности разрешить использование изобретения без согласия патентообладателя с уведомлением его об этом в кратчайший срок и с выплатой ему соразмерной компенсации [1].

Инновационные ЛС позволяют оказать помощь части населения в профилактике, диагностике, лечении заболеваний и реабилитации, которые раньше были недоступны [2]. Разработка оригинальных инновационных ЛС — это длительный наукоемкий технически сложный и финансовозатратный процесс, сопряженный со множеством рисков, каждый из которых может приостановить данную работу или полностью ее прекратить [3]. Оформление патента на ЛС позволяет окупить затраты, направленные на разработку, регистрацию

Таблица 1. Примеры применения ПЛ в фармации

Международное непатентованное наименование препарата или вещества	Компания		Страна и год выдачи ПЛ	Число процессов	Причина
	Оригинальный препарат	Воспроизведенный препарат			
Леналидомид/ Lenalidomide	Celgene International Holdings Corporation	ООО «НАТИВА»	Россия, 2018	1	Взаимозависимость патентов
Лопинавир/Lopinavir Ритонавир/Ritonavir	Abbot	Компании с государственным участием	Бразилия, 2008	1	Злоупотребление доминирующим положением на рынке
Эфавиренц/Efavirenz	Merck Sharp & Dohme	Компании с государственным участием	Бразилия, 2007	1	
Сорафениб/Sorafenib	Bayer	Natco Pharma Ltd.	Индия, 2012	1	
Ловастатин/Lovastatin	Частная компания	Компании с государственным участием	Канада, 1980	1	

и систему продвижения нового фармацевтического продукта. После регистрации ЛС оформленная патентная защита дает право патентообладателю самостоятельно решать вопросы обращения запатентованного ЛС на территории того или иного государства. На сегодняшний день существует достаточно большое число оригинальных препаратов, доступ потребителей к которым ограничен из-за злоупотребления доминирующим положением на рынке некоторыми фармацевтическими компаниями, тогда как данные ЛС необходимы для защиты жизни и здоровья населения.

Основной механизм компенсации затрат на создание ЛС определен правовыми нормами защиты интеллектуальной собственности. Оформление патента на состав, технологию производства или на способ медицинского применения позволяет разработчику какое-то время единолично представлять созданный им продукт на фармацевтическом рынке. За период патентной защиты разработчик решает задачи прежде всего экономического характера.

Однако патентное право не всегда согласуется с такими факторами, как безопасность государства, охрана жизни и здоровья граждан, общественное благосостояние и развитие технического прогресса. Поэтому государство предусматривает такие механизмы регулирования этих противоречий, как ограничение патентного права в некоторых случаях — ПЛ.

Из случаев подобного регулирования в первую очередь стоит отметить те, в которых подразумевается ограничение прав патентообладателей в интересах обороны и безопасности государства. К другим случаям, не являющимся нарушением исключительного права патентообладателя, относятся, например, проведение научного исследования, разовое изготовление в аптеках по рецептам врачей ЛС, использование изобретения при чрезвычайных обстоятельствах и др. [1].

В случае завышения цены ЛС производителем нет оснований для применения ПЛ и производитель ЛС злоупотребляет доминирующим положением на рынке. Это означает, что на государственном уровне не были разработаны эффективные правовые нормы защиты от злоупотреблений правообладателями интеллектуальной собственности в фармации. В 2021 г. продолжает находиться на рассмотрении законопроект, внесенный в Государственную думу, в котором полномочия государства значительно расширяются, что дает возможность Правительству ограничивать права патентообладателей не только в интересах обороны и безопасности государства, но и в интересах охраны жизни и здоровья граждан [4].

В России правовая защита патентообладателя в области фармацевтической разработки соблюдена на уровне международных норм. Процедуру ПЛ в области фармации ранее не применяли. Однако в 2018 г. в открытых источниках появилась информация о случае ПЛ в отношении патента корпорации «Celgene International Holdings Corporation» с решением суда в пользу компании ООО «Натива», вызвав широкий резонанс в фармацевтическом сообществе [5].

Особенности и перспективы ПЛ на современном этапе

В ходе исследования ПЛ в фармации как фактора обеспечения охраны жизни и здоровья населения России была собрана и систематизирована информация о применении ПЛ в мировой практике [6–10], представленная в табл. 1.

Согласно табл. 1, международная практика применения ПЛ в фармации ограничена исключительностью ЛС.

Первая процедура ПЛ в отношении производства ЛС для медицинского применения, защищенного патентом, была применена в России в 2018 г. Патентообладателем на оригинальный лекарственный препарат была фармацевтическая корпорация «Celgene International Holdings Corporation». Компания, в пользу которой была проведена ПЛ, — ООО «Натива». Причиной для осуществления ПЛ послужили взаимозависимость патентов оригинального и воспроизведенного препаратов и отказ производителя оригинального препарата предоставить на коммерческой основе использовать лицензию на производство другой компанией [5]. Таким образом, принудительная лицензия была выдана из-за зависимости одного патента от другого [6], а не из-за проведения конкурентной политики в целях охраны жизни и здоровья граждан. Основным положительным последствием применения процедуры ПЛ стало значительное снижение стоимости ЛС для потребителей [11].

Случаи применения ПЛ в сфере обращения ЛС из-за злоупотребления фирмами-производителями ЛС доминирующим положением на рынке также представлены в табл. 1 [7–10]. На данный момент в России нет правовых норм защиты от злоупотреблений патентообладателями доминирующим положением на рынке в фармации.

В данной работе проведено сравнение отпускных цен производителей оригинального Леналидомида и воспроизведенного Леналидомида с помощью архива государственных реестров предельных отпускных цен на 08.06.2018 (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение предельных отпускных цен производителей оригинального Леналидомида и воспроизведенного Леналидомида (источник: Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>)

Лекарственная форма Леналидомида, дозировка, количество	Предельная цена в рублях		Разница в предельных отпускных ценах производителей	Процент снижения предельной отпускной цены производителей
	Производство «Celgene Corporation», торговое наименование «Ревлимид»	Производство «Натива», торговое наименование «Леналидомид-Натив»		
капсулы, 25 мг, 7 шт.	453 069,75	211 584,80	241 284,95	53%
капсулы, 10 мг, 7 шт.	422 000,00	122 787,00	299 213,00	71%
капсулы, 5 мг, 7 шт.	422 000,00	73 101,00	348 899,00	83%
капсулы, 15 мг, 7 шт.	443 100,00	172 389,00	270 711,00	61%

ПЛ как фактор обеспечения охраны жизни и здоровья населения

Для оценки возможности использования ПЛ с целью «охраны жизни и здоровья граждан» был проведен PEST-анализ влияния социальных, технологических, экономических и политических факторов внешней среды на введение в производство препарата «Леналидомид-Натив». Факторы PEST-анализа были расположены в порядке убывания по степени влияния. Оценку влияния фактора осуществляли по шкале от 1 до 3 баллов, где 1 балл — влияние фактора мало; 2 — влияние фактора на среднем уровне; 3 — влияние фактора значительно. Экспертную оценку вероятности изменения фактора внешней среды проводили по пятибалльной шкале, где 1 балл означает минимальную вероятность изменения фактора внешней среды, а 5 — максимальную вероятность. Оценка с поправкой на вес была получена перемножением влияния фактора и экспертной оценки с последующим делением произведения на 34 — общую сумму влияния фактора [12, 13].

Под оценкой с поправкой на вес нами была принята реальная значимость фактора для введения препарата на рынок. Чем выше реальная значимость фактора в табл. 3, тем больше внимания и усилий необходимо для снижения негативного влияния фактора на введение ЛС на основе вещества «Леналидомид». Результаты PEST-анализа представлены на рисунке.

Анализ изменения каждого фактора на введение в оборот воспроизведенного ЛС на основе вещества «Леналидомид» показал, что важнейшим политическим фактором является снижение уровня защиты интеллектуальной собственности из-за применения ПЛ, который в нашем случае может привести к отказу производителя оригинального ЛС поставлять продукцию на внутренний российский рынок. Другой фактор, фактор государственного регулирования отрасли в виде формирования перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), позволяет регистрировать ЛС и устанавливать определенную цену их реализации. При исключении ЛС из ЖНВЛП ценовая конкуренция в отрасли будет открытой, поскольку не будет регистрации цен. Важнейшим экономическим фактором является изменение расходов государства на закупку ЛС; снижение таких расходов может предоставить конкурентное преимущество воспроизведенного ЛС. Основным социальным фактором мы считаем представление пациентов об оригинальных и воспроизведенных ЛС, поскольку негативное мнение о воспроизведенном ЛС снижает спрос на него.

Таким образом, нормы ПЛ производства ЛС, имеющие целью охрану жизни и здоровья граждан, создают предпосылки сомнительного воздействия на рынок ЛС в экономическом и неэкономическом плане.

ПЛ ограничивает права патентообладателя тогда, когда необходимо промышленное производство ЛС. В России ПЛ может быть выдана судом по требованию заинтересованного лица, что установлено законодательно. Предполагается, что патент передается от собственника к заинтересованному лицу, если суд сочтет основания для предоставления ПЛ достаточными. Условия и возможность проведения ПЛ также устанавливает суд.

Существует всего два основания для выдачи ПЛ, которые устанавливаются законодательством Российской Федерации. Первым основанием является неиспользование изобретения, промышленного образца или полезной модели в течение определенного времени. Применительно к фармации мы подразумеваем изобретение. Если изобретение используется недостаточно и это приводит к ограниченному предложению на рынке, то любая компания, способная к реализации производства с использованием этого изобретения, может получить ПЛ на его использование в случае отказа владельца патента на изобретение заключить лицензионный договор. Если патентообладатель не докажет, что были явные непреодолимые причины такой ситуации, то суд может выдать ПЛ заинтересованному лицу.

Второе основание для выдачи ПЛ — наличие зависимости двух изобретений друг от друга. Если изобретение подразумевает использование в процессе производства другого патента, который не принадлежит владельцу изобретения, то от отказавшегося от заключения лицензионного соглашения по изобретению владельца патента суд может передать право на патент владельцу изобретения. Предполагаемые условия передачи патента указываются владельцем изобретения и устанавливаются судом. Полученное по этой лицензии право использования изобретения, охраняемое первым патентом, не может быть передано другим лицам, кроме случая отчуждения второго патента [1]. Для регулирования подобных ситуаций в российском законодательстве по данному направлению разрабатываются новые подходы. У патентообладателя помимо рисков, связанных с действующим законодательством, возникают дополнительные риски потери контроля над разработанным продуктом. У государства на фоне возможности решения проблем лекарственного обеспечения населения ЖНВЛП также возникает ряд проблем экономического и неэкономического (правового, политического, этического и др.) характера.

На сегодняшний день цена для ЖНВЛП складывается из отпускной цены производителя продукции, оптовой надбавки и розничной надбавки [14]. Оптовую и розничную надбавки регулирует государство, устанавливается максимальный размер таких надбавок. Отпускная цена производителя включает себестоимость производимой продукции и экономическую прибыль производителя. В соответствии с законом «Об обращении лекарственных

Таблица 3. PEST-анализ социальных, технологических, экономических и политических факторов внешней среды, которые оказывают влияние на принятие решения о введении в оборот ЛС на основе вещества «Леналидомид»

Фактор		Влияние фактора	Экспертная оценка	Оценка с поправкой на вес
Политические факторы				
1	Изменение уровня защиты интеллектуальной собственности в стране при применении ПЛ	3	5	0,44
2	Возможное использование ПЛ как фактора охраны жизни и здоровья граждан	3	3	0,26
3	Государственное регулирование в отрасли в виде формирования перечня ЖНВЛП, в который входит ЛС на основе вещества «Леналидомид»	2	1	0,06
4	Новая методика регистрации цен на жизненно важные ЛС	2	3	0,18
5	Изменения закона о закупках (преференции отечественным компаниям и локализация производства)	1	3	0,09
6	Большой объем социальных обязательств государства перед гражданами, закрепленных в Конституции и других законодательных актах, регламентирующих лекарственное обеспечение (рынок госзакупок не так сократился по сравнению с коммерческим рынком за последние годы, если смотреть в ценовом выражении и с учетом инфляции)	1	1	0,03
Социальные факторы				
1	Социальная необходимость в доступности ЛС на основе вещества «Леналидомид»	3	2	0,18
2	Значимость поддержки уровня жизни и здоровья граждан для социального государства	2	1	0,06
3	Представление пациентов об оригинальных и воспроизведенных препаратах, которое влияет на спрос ЛС на основе вещества «Леналидомид»	2	4	0,24
4	Демографическая ситуация — старение населения	1	1	0,03
5	Потребность в улучшении качества жизни и работоспособности на фоне повышения пенсионного возраста	1	2	0,06
Экономические факторы				
1	Изменение расходов государства на закупку ЛС в рамках адресных программ обеспечения ЛС	3	4	0,35
2	Снижение доходов населения	2	3	0,18
3	Влияние динамики курса национальной валюты на стоимость ЛС и их составляющих	2	2	0,12
Технологические факторы				
1	Незначительные вложения в НИОКР в области фармации в РФ, которые позволяли бы выводить на рынок инновационные ЛС	3	3	0,26
2	Незначительный объем экспорта ЛС, производимых на территории РФ. Не только оригинальных ЛС, но и дженериков	2	4	0,24
3	Ограниченный доступ к новейшим технологиям производства ЛС на основе вещества «Леналидомид»	1	3	0,09
Итого:	34	45		

Примечание: ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; НИОКР — научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы.

средств» предельная отпускная цена производителя на лекарственный препарат, входящий в перечень ЖНВЛП, подлежит государственной регистрации. Если себестоимость достаточно низкая, а отпускная цена производителя завышена, то доступность жизненно важных лекарств снижается. Государство должно стремиться обеспечить справедливый и экономически обоснованный баланс интересов производителя и потребителей ЛС, в том случае если благосостоянию потребителей и конкуренции наносится значительный ущерб и нет возможности независимого урегулирования возникающих противоречий. Производитель оригинального препарата, монополист, не будет снижать цену ЛС только из-за необходимости увеличить общественное благосостояние, и будет обоснованно завышать цены, ссылаясь на значительные вложения в исследования и разработку оригинальных ЛС. Снизить цену могли бы конкуренты

производителя оригинального ЛС, но для этого им необходимо использовать технологию производства, которая обычно защищена патентом. В случае такого злоупотребления доминирующим положением на рынке можно рассмотреть ПЛ в фармации как фактор обеспечения охраны жизни и здоровья населения.

Анализ связи конкурентной политики и инновационной активности в различных отраслях экономики интересует многих исследователей [15–17]. Рядом авторов ПЛ описано как механизм реализации конкурентной политики, связанный с инновационной деятельностью компаний [16–18]. Некоторыми исследователями [18–21] представлены экономические модели, позволяющие сделать выводы о том, что в некоторых случаях проведение ПЛ в отношении инновационного продукта значительно улучшает благосостояние потребителей. Так, на основании авторской экономической модели были



Рис. Динамика уровня N-Ag в сыворотке в исследуемой когорте стационарных больных. ВПО — верхний предел количественной оценки; «ПЦР+» и «ПЦР-» — относятся к состоянию пациента при поступлении

получены результаты, подтверждающие, что эффект от ПЛ для общего благосостояния потребителей зависит от структуры конкуренции в отрасли, и, если рынок не конкурентный, то ПЛ будет увеличивать благосостояние потребителей [18]. Важно отметить, что существуют разные способы коммерциализации ЛС. В одном случае используют лицензирование интеллектуальной собственности, когда право на реализацию технологии производства предоставляют другой компании на определенных условиях, но в таком случае создатель ЛС остается собственником технологии производства. Достаточно распространен вариант, когда разработчик передает технологию производства ЛС другой компании на коммерческой основе. Самый сложный и значительный

по капитальным вложениям способ — это открытие собственного производства ЛС на основе созданной технологии производства [22]. Данные особенности следует учитывать при применении ПЛ с тем, чтобы не допустить причинения невосполнимого материального ущерба ни одному из участников процесса ПЛ и выхода за пределы правового поля.

Полученные нами результаты PEST-анализа свидетельствуют о том, что основание «охрана жизни и здоровья» для применения ПЛ в фармации увеличивает благосостояние потребителей и полезность для общества в краткосрочной перспективе.

В целом, результаты о неоднозначности такого варианта конкурентной политики, как ПЛ, получены и

другими авторами [23]. Как уже было описано, основание «охрана жизни и здоровья» подразумевает использование ПЛ именно в рамках конкурентной политики. Есть сообщения о возможной эффективности применения ПЛ в фармации для регулирования злоупотреблений доминирующим положением на рынке во время пандемии COVID-19 [24], однако наши результаты говорят о том, что подобное применение ПЛ может привести к неоднозначным последствиям.

Заключение

В настоящее время в РФ процесс ПЛ в части взаимоотношений субъектов обращения ЛС для

медицинского применения не подразумевает использования фактора охраны жизни и здоровья граждан как основания для выдачи ПЛ. Несмотря на риски, которые несет ПЛ для конкурентной политики, при использовании этого механизма появляются значительные возможности.

Рассматривая последствия ПЛ как фактора охраны жизни и здоровья граждан в рамках конкурентной политики в сфере обращения ЛС в России, можно прогнозировать значительное улучшение благосостояния потребителей за счет большей доступности жизненно важных лекарственных препаратов. На основании охраны жизни и здоровья граждан ПЛ позволит регулировать случаи злоупотребления доминирующим положением на рынке.

Литература

1. Гражданский кодекс Российской Федерации. 4 часть. Доступно по ссылке: <https://base.garant.ru/10164072/>.
2. Romasanta A, van der Sijde P, van Muijlwijk-Koezen J. Innovation in pharmaceutical R&D: mapping the research landscape. *Scientometrics*. 2020. 125 (3): 1801–32. DOI: 10.1007/s11192-020-03707-y.
3. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 3 (20): 170–178.
4. Законопроект № 842633-7 «О внесении изменения в статью 1360 Гражданского кодекса Российской Федерации» Доступно по ссылке: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/842633-7>.
5. Решение от 08.06.2018 Арбитражного суда города Москвы по делу № А40-71471/17-110-675. Доступно по ссылке: <https://kad.arbitr.ru/Card/322413fa-38a7-4085-9cc7-3c8ff9fd7d92>
6. Постановление Суда по интеллектуальным правам от 27.12.2018 № С01-1064/2018 по делу № А40-71471/2017.
7. Scopel C, Chaves G. Initiatives to challenge patent barriers and their relationship with the price of medicines procured by the Brazilian Unified National Health System. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016. 32 (11): 1–11. DOI: 10.1590/0102-311X00113815.
8. Rodrigues W, Soler O. Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2009; 26 (6): 553–559.
9. Burki T. Indian government awards compulsory licence for sorafenib. *The Lancet Oncology*. 2012; 13 (4): p.e146. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70108-0.
10. Steele JW. Generic Competition in Canada. *PharmacoEconomics*. 1994; 6 (5): 480–482. DOI:10.2165/00019053-199406050-00010.
11. Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
12. Михайлова О. П. Методы маркетинговой диагностики внешней среды промышленного предприятия в контуре стратегического управления. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015; 3: 1–12.
13. Гайдук В. И., Такахо Э. Е. Методы и инструменты стратегического планирования. Научный журнал КубГАУ. 2014; 103 (09): 1–18.
14. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010. Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
15. Шаститко А. Е., Курдин А. А. Стимулы к процессным инновациям в дискретных структурных альтернативах конкурентной политики. *Вопросы экономики*. 2016; (4): 56–85. DOI: 10.32609/0042-8736-2016-4-56-85.
16. Goto A. Innovation and Competition Policy. *JER*. 2009; 60: 55–62. DOI: 10.1111/j.1468-5876.2008.00466.x.
17. Federico G, Scott Morton F, Shapiro C. Antitrust and Innovation: Welcoming and Protecting Disruption. *Innovation Policy and the Economy*. 2020; 20: 125–190. DOI: 10.1086/705642.
18. Seifert J. Welfare effects of compulsory licensing. *J Regul Econ*. 2015; 48: 317–350. DOI: 10.1007/s11149-015-9288-9.
19. Bond E, Saggi K. Compulsory licensing, price controls, and access to patented foreign products. *Journal Of Development Economics*. 2014; 109: 217–228. DOI: 10.1016/j.jdeveco.2014.04.001.
20. Moser P, Voena A. Compulsory Licensing: Evidence from the Trading with the Enemy Act. *American Economic Review*. 2012; 102: 396–427. DOI: 10.1257/aer.102.1.396.
21. Sarmah A, De Giovanni D, De Giovanni P. Compulsory licenses in the pharmaceutical industry: Pricing and R&D strategies. *European Journal of Operational Research*. 2020; 282 (3): 1053–69. DOI: 10.1016/j.ejor.2019.10.021.
22. Gbadegeshin SA. The Effect of Digitalization on the Commercialization Process of High-Technology Companies in the Life Sciences Industry. *Technology Innovation Management Review*. 2019; 9 (1): 49–63. DOI: 10.22215/timreview/1211.
23. Acemoglu D, Kucigit U. Intellectual Property Rights Policy, Competition and Innovation. *Journal of the European Economic Association*. 2012; 10 (1): 1–42. DOI: 10.1111/j.1542-4774.2011.01053.x.
24. Abbott F, Reichman J. Facilitating Access to Cross-Border Supplies of Patented Pharmaceuticals: The Case of the COVID-19 Pandemic. *Journal Of International Economic Law*. 2020; 23 (3): 535–561. DOI: 10.1093/jiel/jgaa022.

References

1. Grazhdanskij kodeks Rossijskoj Federacii. 4 chast'. Available from: <https://base.garant.ru/10164072/>. Russian.
2. Romasanta A, van der Sijde P, van Muijlwijk-Koezen J. Innovation in pharmaceutical R&D: mapping the research landscape. *Scientometrics*. 2020. 125 (3): 1801–32. DOI: 10.1007/s11192-020-03707-y.
3. Rozhnova SA, Cypkina AV. Analiz sistemy organizacii farmacevticheskoj razrabotki lekarstvennyh sredstv. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2017; 3 (20): 170–178. Russian.
4. Zakonoproekt # 842633-7 «O vnesenii izmenenija v stat'ju 1360 Grazhdanskogo kodeksa Rossijskoj Federacii». Available from: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/842633-7>. Russian.
5. Reshenie ot 08.06.2018 Arbitrazhnogo suda goroda Moskvy po delu # A40-71471/17-110-675. Available from: <https://kad.arbitr.ru/Card/322413fa-38a7-4085-9cc7-3c8ff9fd7d92>. Russian.
6. Postanovlenie Suda po intellektual'nym pravam ot 27.12.2018 # S01-1064/2018 po delu # A40-71471/2017. Russian.
7. Scopel C, Chaves G. Initiatives to challenge patent barriers and their

- relationship with the price of medicines procured by the Brazilian Unified National Health System. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016; 32 (11): 1–11. DOI: 10.1590/0102-311X00113815.
8. Rodrigues W, Soler O. Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2009; 26 (6): 553–559.
 9. Burki T. Indian government awards compulsory licence for sorafenib. *The Lancet Oncology*. 2012; 13 (4): p.e146. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70108-0.
 10. Steele JW. Generic Competition in Canada. *PharmacoEconomics*. 1994; 6 (5): 480–482. DOI:10.2165/00019053-199406050-00010.
 11. Gosudarstvennyy reestr predel'nyh otpusknyh cen. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Russian.
 12. Mihailova OP. Metody marketingovoï diagnostiki vneshnei sredy promyshlennogo predpriyatija v konture strategicheskogo upravlenija. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*. 2015; 3: 1–12. Russian.
 13. Gaïduk VI, Takaho YeE. Metody i instrumenty strategicheskogo planirovanija. *Nauchnyj zhurnal KubGAU*. 2014; 103 (09): 1–18. Russian.
 14. Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Russian.
 15. Shastitko AE, Kurdin AA. Stimuly k processnym innovacijam v diskretnykh strukturnykh al'ternativah konkurentnoj politiki. *Voprosy jekonomiki*. 2016; (4): 56–85. DOI: 10.32609/0042-8736-2016-4-56-85. Russian.
 16. Goto A. Innovation and Competition Policy. *JER*. 2009; 60: 55–62. DOI: 10.1111/j.1468-5876.2008.00466.x.
 17. Federico G, Scott Morton F, Shapiro C. Antitrust and Innovation: Welcoming and Protecting Disruption. *Innovation Policy and the Economy*. 2020; 20: 125–190. DOI: 10.1086/705642.
 18. Seifert J. Welfare effects of compulsory licensing. *J Regul Econ*. 2015; 48: 317–350. DOI: 10.1007/s11149-015-9288-9.
 19. Bond E, Saggi K. Compulsory licensing, price controls, and access to patented foreign products. *Journal Of Development Economics*. 2014; 109: 217–228. DOI: 10.1016/j.jdeveco.2014.04.001.
 20. Moser P, Voena A. Compulsory Licensing: Evidence from the Trading with the Enemy Act. *American Economic Review*. 2012; 102: 396–427. DOI: 10.1257/aer.102.1.396.
 21. Sarmah A, De Giovanni D, De Giovanni P. Compulsory licenses in the pharmaceutical industry: Pricing and R&D strategies. *European Journal of Operational Research*. 2020; 282 (3): 1053–69. DOI: 10.1016/j.ejor.2019.10.021.
 22. Gbadegeshin SA. The Effect of Digitalization on the Commercialization Process of High-Technology Companies in the Life Sciences Industry. *Technology Innovation Management Review*. 2019; 9 (1): 49–63. DOI: 10.22215/timreview/1211.
 23. Acemoglu D, Akgicig U. Intellectual Property Rights Policy, Competition and Innovation. *Journal of the European Economic Association*. 2012; 10 (1): 1–42. DOI: 10.1111/j.1542-4774.2011.01053.x.
 24. Abbott F, Reichman J. Facilitating Access to Cross-Border Supplies of Patented Pharmaceuticals: The Case of the COVID-19 Pandemic. *Journal Of International Economic Law*. 2020; 23 (3): 535–561. DOI: 10.1093/jiel/jgaa022.

УРОВЕНЬ микроРНК MIR-374 ПОВЫШАЕТСЯ В КЛЕТКАХ BEWO B30 ПРИ ГИПОКСИИ

Е. Н. Князев^{1,2,3} ✉, С. Ю. Пауль^{2,4}¹ Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва, Россия² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия³ Центр трансляционных технологий, Москва, Россия⁴ Троицкий инженерный центр, Москва, Россия

Воздействие гипоксии на клетки трофобласта в процессе формирования плаценты человека может приводить к развитию ряда патологий беременности, таких как преэклампсия и задержка роста плода. Патогенез данных состояний не до конца раскрыт и может быть связан с изменением экспрессии в трофобласте ряда генов и регуляторных молекул, включая микроРНК. Целью данного исследования было изучить профили микроРНК и экспрессии соответствующих генов-мишеней в модели гипоксии трофобласта. Моделирование трофобласта проводили с использованием клеточной линии хориокарциномы человека BeWo b30. В качестве индукторов гипоксического ответа использовали хлорид кобальта (CoCl₂) и производное оксихинолина. Анализировали уровень мРНК и микроРНК с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) с подтверждением экспрессии отдельных генов ПЦР. Анализировали вторичную структуру мРНК гена-мишени значимо изменившихся микроРНК и возможную конкуренцию за места связывания. Изменение экспрессии ключевых генов ответа на гипоксию подтвердило релевантность CoCl₂ и производного оксихинолина в качестве индукторов гипоксии. Выявлено повышение уровня микроРНК семейства miR-374 при индукции гипоксического пути в модели трофобласта. Наблюдаемые изменения сопровождались снижением экспрессии мРНК гена *FOXM1*, которая служит мишенью для hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p. Данные микроРНК могут конкурировать за места связывания в мРНК *FOXM1* с hsa-miR-21-5p. Участие гена *FOXM1* в регуляции инвазивного потенциала клеток позволяет предположить роль микроРНК miR-374 и *FOXM1* в патогенезе нарушения инвазии трофобласта при формировании плаценты как предпосылки к развитию задержки роста плода и преэклампсии.

Ключевые слова: плацента, хориокарцинома, BeWo, гипоксия, кобальт, оксихинолин, *FOXM1*, микроРНК, miR-374a-5p, miR-374b-5p

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-00145).

Вклад авторов: Е. Н. Князев — анализ литературы, планирование исследования, сбор и интерпретация данных, подготовка рукописи; С. Ю. Пауль — анализ литературы, анализ данных, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: работа выполнена с соблюдением этических принципов и требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации и последующих ее пересмотров.

✉ **Для корреспонденции:** Евгений Николаевич Князев
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117437; knyazevevg@gmail.com

Статья получена: 20.04.2021 **Статья принята к печати:** 28.04.2021 **Опубликована онлайн:** 30.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.021

LEVELS OF MIR-374 INCREASE IN BEWO B30 CELLS EXPOSED TO HYPOXIA

Knyazev EN^{1,2,3} ✉, Paul SYu^{2,4}¹ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow² National Research University Higher School of Economics, Moscow³ Translational Technology Center, Moscow⁴ Troitsk Research and Development Center, Moscow

In humans, trophoblast hypoxia during placental development can be a cause of serious pregnancy complications, such as preeclampsia and fetal growth restriction. The pathogenesis of these conditions is not fully clear and may be associated with changed expression of some genes and regulatory molecules, including miRNA, in trophoblast cells. The aim of this study was to analyze miRNA profiles and measure the expression of their target genes in a model of trophoblast hypoxia. Human choriocarcinoma BeWo b30 cells were used as a trophoblast model. Hypoxia was induced by cobalt chloride (CoCl₂) and an oxyquinoline derivative. mRNA and miRNA expression profiles were evaluated by means of next generation sequencing (NGS); the expression of individual genes was analyzed by PCR. We studied the secondary structure of mRNAs of target genes for those miRNAs whose expression had changed significantly and analyzed potential competition between these miRNAs for the binding site. The observed changes in the expression of the key genes involved in the response to hypoxia confirmed the feasibility of using CoCl₂ and the oxyquinoline derivative as hypoxia inducers. The analysis revealed an increase in miR-374 levels following the activation of the hypoxia pathway in our trophoblast model. The changes were accompanied by a reduction in *FOXM1* mRNA expression; this mRNA is a target for hsa-miR-374a-5p and hsa-miR-374b-5p, which can compete with hsa-miR-21-5p for the binding sites on *FOXM1* mRNA. The involvement of *FOXM1* in the regulation of the invasive cell potential suggests the role of miR-374 and *FOXM1* in the pathogenesis of disrupted trophoblast invasion during placental development as predisposing for fetal growth restriction and preeclampsia.

Keywords: placenta, choriocarcinoma, BeWo, hypoxia, cobalt, oxyquinoline, *FOXM1*, microRNA, miR-374a-5p, miR-374b-5p

Funding: This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant № 19-74-00145).

Author contribution: Knyazev EN analyzed the literature, planned the study, collected and interpreted the obtained data, and wrote the manuscript; Paul SYu analyzed the literature and the obtained data and wrote the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study complied with the Declaration of Helsinki.

✉ **Correspondence should be addressed:** Evgeny N. Knyazev
Miklouho-Maclay, 16/10, Moscow, 117437; knyazevevg@gmail.com

Received: 20.04.2021 **Accepted:** 28.04.2021 **Published online:** 30.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.021

Поддержание гомеостаза при развитии плода — необходимое условие нормального протекания беременности. Замещение эндотелия спиральных артерий матки клетками трофобласта делает сосуды нечувствительными к системным регуляторам тонуса, что обеспечивает постоянный приток крови к плаценте и плоду. Воспаление и тяжелая гипоксия нарушают инвазию трофобласта в сосуды [1]. Этот процесс считают одной из основных причин развития преэклампсии, серьезного осложнения беременности. МикроРНК, выделяемые трофобластом при гипоксии, могут быть как маркером развивающейся преэклампсии, так и звеном патогенеза этой патологии за счет регуляции экспрессии генов-мишеней [2–4].

Для исследования трофобласта *in vitro* используют клеточные линии хориокарциномы человека, в частности, клеточную линию BeWo b30. Данные клетки не подвержены контактному торможению, могут образовывать состоятельный клеточный барьер, а также обладают высокой подвижностью [5], что позволяет использовать их для моделирования как ворсинчатого, так и неворсинчатого трофобласта. Использование микрофлюидных устройств позволяет приблизить модель к реальным условиям в организме [6, 7].

Активация сигнального пути гипоксии связана с запуском транскрипции генов-мишеней индуцируемого гипоксией фактора (HIF). Одной из классических моделей химической активации гипоксии является воздействие на клетки хлоридом кобальта (II), который приводит к повышению уровня HIF в клетке [8]. Производные 8-оксихинолина (ПО) тоже способны активировать путь гипоксии за счет стабилизации HIF в клетке [9]. Воздействие ПО на клетки BeWo b30 имитирует эффекты гипоксии в трофобласте [10].

Целью данного исследования было изучить профили микроРНК и экспрессии соответствующих генов-мишеней в модели гипоксии трофобласта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клеточная линия BeWo b30 была любезно предоставлена профессором С. Albrecht (Бернский Университет, Швейцария) с разрешения профессора А. Schwartz (Университет Вашингтона в Сент-Луисе, США). Клетки выращивали в шестиугольных планшетах (Corning; США) с площадью культивирования 9,6 см² в среде Gibco DMEM, high glucose (Thermo Fisher Scientific; США) с добавлением 10% Gibco FBS One Shot (Thermo Fisher Scientific; США), 1% Gibco MEM NEAA (100X) и 1% Gibco Pen Strep (100X). При заполнении 80% культуральной поверхности клетки помещали в свежую среду без добавления химических индукторов гипоксии либо с 5 мкМ ПО 4896-3212 (Центр высоких технологий «ХимПар»; Россия) или 300 мкМ Cobalt (II) chloride (Sigma-Aldrich; США). Спустя 24 ч клетки лизировали в Qiazol Lysis Reagent (Qiagen; Германия) с последующим выделением РНК набором реагентов miRNeasy Mini Kit (Qiagen; Германия) методом фенол-хлороформной экстракции [11] и оценкой концентрации РНК на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific; США) и качества РНК на автоматизированной системе электрофореза Experion (Bio-Rad; США) по значению RNA Quality Index (RQI), которое составляло не менее 9 для всех образцов.

Подготовку библиотек для секвенирования следующего поколения (NGS) производили с помощью наборов NEBNext Multiplex Small RNA Library Prep Kit for Illumina (New England

Biolabs; США) для коротких РНК и Illumina Stranded mRNA Library Prep Kit (Illumina; США) для мРНК. NGS производили с помощью системы NextSeq 500 (Illumina; США).

Для анализа экспрессии отдельных генов проводили обратную транскрипцию 500 нг тотальной РНК набором MMLV RT Kit («Евроген»; Россия) с последующей ПЦР в реальном времени реагентами qPCRmix-HS SYBR («Евроген»; Россия). Для поиска дифференциально представленных мРНК и микроРНК в клетках BeWo b30 в контрольных условиях и при имитации гипоксии применяли *t*-критерий Стьюдента с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественность сравнений путем расчета значений False Discovery Rate (FDR). Анализ дифференциальной экспрессии производили с использованием DESeq2 v1.28.1 [12]. Различия в экспрессии высокопредставленных микроРНК и мРНК считали достоверными при $FDR-p < 0,05$ и кратности отличий в log₂-шкале более 0,4 [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исследований, оценивавших эффект гипоксии на транскриптом различных клеток, позволил выявить ряд ключевых генов, участвующих в ответе на гипоксию [14]. Экспрессия данных генов при воздействии ПО и CoCl₂ на клетки BeWo b30 была определена по данным секвенирования (табл. 1). Экспрессия всех указанных генов изменялась достоверно ($p < 0,05$), кроме генов *CDKN1A* и *ENO1* при воздействии ПО и *SLC2A1* и *TMEM45A* при воздействии CoCl₂. Стоит отметить, что экспрессия гена *EPO*, кодирующего эритропоэтин, снижалась при воздействии кобальта, в то время как при реальной гипоксии его экспрессия повышается [14], как и при действии ПО.

Для подтверждения результатов секвенирования и активации ядра гипоксии с помощью ПЦР была проведена оценка экспрессии генов *BNIP3*, *SLC2A3*, *PDK1* и *VEGFA* в клетках BeWo b30; в качестве референсных генов использовали *ACTB* и *GUSB*. Результаты подтвердили активацию экспрессии указанных генов (табл. 2).

Среди высокоэкспрессированных микроРНК, на которые приходится более 95% всех микроРНК в клетках BeWo b30, были определены микроРНК, уровень которых достоверно изменился при химической индукции гипоксии. При воздействии ПО произошло изменение уровня семи микроРНК (табл. 3), а при действии CoCl₂ — 16 микроРНК (табл. 4), при этом общими в этих списках были две микроРНК — *hsa-miR-374a-5p* и *hsa-miR-374b-5p*.

Был проведен анализ экспрессии мишеней микроРНК *hsa-miR-374a-5p* и *hsa-miR-374b-5p* в клетках при воздействии ПО и CoCl₂. Ранее было показано, что *hsa-miR-374b-5p* может регулировать экспрессию *FOXM1* в клеточной линии рака шейки матки SiHa [15]. В клетках BeWo b30 было выявлено достоверное снижение экспрессии гена *FOXM1* в 1,7 раза при действии ПО и в 2,6 раза при действии CoCl₂. Поскольку было показано, что микроРНК *hsa-miR-21-5p* тоже может вызывать снижение экспрессии *FOXM1* [16], был проведен анализ сид-регионов *hsa-miR-21-5p*, *hsa-miR-374a-5p* и *hsa-miR-374b-5p*, который выявил, что все три микроРНК имеют по одному месту связывания в 3'-нетранслируемой области мРНК *FOXM1* (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ответ клеток на гипоксию может различаться, что выражается в активации различных генов и в разной

Таблица 1. Экспрессия ключевых генов ответа на гипоксию в клетках BeWo b30 по данным секвенирования

Ген	Кратность изменения экспрессии в log ₂ -шкале	
	При действии ПО	При действии CoCl ₂
<i>DDIT4</i>	3,5	3,6
<i>KDM3A</i>	1,8	3,6
<i>BNIP3</i>	2,3	3,3
<i>NDRG1</i>	3,4	3,2
<i>SLC2A3</i>	3,1	2,8
<i>BHLHE40</i>	2,8	2,6
<i>P4HA1</i>	2,9	2,5
<i>PDK1</i>	1,7	2,3
<i>ANKRD37</i>	3,2	2
<i>VEGFA</i>	1,6	1,9
<i>ERO1A</i>	1,7	1,9
<i>ALDOC</i>	4,4	1,8
<i>CDKN1A</i>	0,6*	1,3
<i>STC2</i>	1,3	1,1
<i>ENO1</i>	0,6*	1
<i>SLC2A1</i>	1,4	0,7*
<i>TMEM45A</i>	2	0,1*
<i>EPO</i>	1,4	-1,5

Примечание: * — FDR-*p* > 0,05; для остальных генов FDR-*p* < 0,05.

степени выраженности данных изменений. Ранее был проведен анализ целого ряда исследований с целью выявить ключевые гены, активация которых происходила во всех клетках, подвергавшихся воздействию гипоксии [14]. Повышение экспрессии данных генов происходило и в клетках BeWo b30 в нашем исследовании при воздействии ПО и CoCl₂, что может свидетельствовать об активации пути HIF. Показано, что в клетках BeWo под воздействием CoCl₂ происходит повышение экспрессии транспортера глюкозы GLUT1, закодированного в гене *SLC2A1* [17–19], что совпадает с нашими наблюдениями. Интересно, что экспрессия гена *EPO*, кодирующего эритропоэтин, уменьшалась при действии CoCl₂ на клетки BeWo b30, в то время как при реальной гипоксии его экспрессия повышается [14], как и при действии ПО в нашем исследовании. Показано, что HIF способен напрямую повышать экспрессию гена *EPO* в клетках BeWo [20]. В другом исследовании уровень экспрессии *EPO* в клетках BeWo был недетектируемым, что не позволило оценить влияние CoCl₂ и гипоксии на его экспрессию [21]. Кобальт стимулирует увеличение экспрессии эритропоэтина в почках [22]. Экспрессия *EPO* находится под контролем HIF-2α, и хотя кобальт вызывает индукцию как HIF-1α, так и HIF-2α, однако на клеточных линиях рака печени Huh7 и HepG2 было показано отсутствие повышения экспрессии *EPO* при воздействии CoCl₂ [23]. Вероятно, экспрессия этого гена может зависеть не только от активации

сигнального пути HIF, но и от других тканеспецифических факторов.

Воздействие гипоксии на клетки трофобласта может приводить к выделению целого ряда молекул, включая ассоциированные с гипоксией микроРНК [24]. Выделяемые клетками микроРНК могут влиять на окружающие клетки, а изменение уровня данных микроРНК в различных условиях может определять степень выраженности влияния, однако для этого концентрация микроРНК в клетке-продуcente должна быть достаточно высокой. В связи с этим нами были отобраны 10% микроРНК с наибольшим уровнем в клетках BeWo b30, после чего определены микроРНК, уровень которых достоверно изменился при действии ПО или CoCl₂. Интересно, что из достоверно изменившихся семи микроРНК для ПО и 16 микроРНК для CoCl₂ совпадали только две микроРНК — hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p. Последние закодированы в X-хромосоме в интронах гена *FTX*, кодирующего длинную некодирующую РНК, которая участвует в инактивации X-хромосомы. Семейство miR-374 участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, процессов развития организма и канцерогенеза [25]. МикроРНК hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p имеют очень схожую последовательность, при этом сид-регион этих молекул совпадает, что предполагает регуляцию одних и тех же генов-мишеней. Уровень hsa-miR-374a-5p был повышен в крови матерей, дети которых родились преждевременно

Таблица 2. Экспрессия ключевых генов ответа на гипоксию в клетках BeWo b30 по данным ПЦР

Ген	Линейная кратность изменения экспрессии*	
	При действии ПО	При действии CoCl ₂
<i>BNIP3</i>	3,7	4
<i>SLC2A3</i>	2,2	3,6
<i>PDK1</i>	1,7	2,4
<i>VEGFA</i>	1,6	3,1

Примечание: * — FDR-*p* < 0,05.

Таблица 3. МикроРНК, уровень которых достоверно изменился при воздействии ПО

МикроРНК	Кратность изменения в \log_2 -шкале	FDR- <i>p</i>
hsa-miR-96-5p	10,5	$1,8 \times 10^{-3}$
hsa-miR-21-5p	10,4	$2,7 \times 10^{-2}$
hsa-miR-429	10,5	$4,2 \times 10^{-4}$
hsa-miR-374b-5p	10,5	$6,6 \times 10^{-3}$
hsa-miR-374a-5p	10,5	$1,4 \times 10^{-3}$
hsa-miR-26b-5p	10,6	$8,0 \times 10^{-8}$
hsa-miR-181a-2-3p	10,7	$3,8 \times 10^{-7}$

[26] или с низкой массой для своего гестационного возраста [27], что может указывать на возможную связь с гипоксией и патологией плаценты. Известно, что при гипоксии метаболизм в клетках ворсинчатого трофобласта смещается от аэробного к анаэробному, а это позволяет снизить потребление кислорода, но повышает потребление глюкозы. В результате к плоду через плаценту поступает больше кислорода, но меньше питательных веществ, что и может приводить к задержке роста плода или преждевременным родам [28]. Аналогичный эффект был обнаружен и в клетках BeWo b30 при воздействии другого ПО [10].

Среди мишеней микроРНК hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p был выявлен ген *FOXM1*, кодирующий транскрипционный фактор. Уровень мРНК этого гена в клетках BeWo b30 понижался при воздействии как ПО, так и CoCl_2 . Ранее было показано, что микроРНК hsa-miR-21-5p также может вызывать снижение экспрессии *FOXM1* и снижать пролиферацию клеток хориокарциномы HTR8/SVneo, при этом при преэклампсии в ткани плаценты тоже был повышен уровень hsa-miR-21-5p и снижена экспрессия *FOXM1* [16]. Эти данные хорошо согласуются с полученными в нашем исследовании. Вместе с тем значимое повышение уровня hsa-miR-21-5p в клетках BeWo b30 происходило только при воздействии ПО, но не CoCl_2 , что позволяет предполагать роль hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p в регуляции экспрессии *FOXM1* в данной модели. Близкое расположение мест связывания предполагает конкуренцию микроРНК hsa-miR-21-5p с hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p по пространственному

принципу, поскольку для одновременного взаимодействия комплекса белков-аггонинов с этими микроРНК необходимо создать значительное пространственное напряжение в цепи мРНК-мишени (см. рис.).

Возможно, снижение инвазии клеток трофобласта в стенку матки и сосуды матери при патогенезе преэклампсии может быть обусловлено снижением экспрессии гена *FOXM1* под влиянием микроРНК hsa-miR-374b-5p, что было показано ранее для клеточной линии рака шейки матки SiHa [15]. При уровне кислорода 3%, имитирующем физиологическую гипоксию трофобласта, экспрессия *FOXM1* в клетках хориокарциномы JEG-3 была высокой, однако при дальнейшем снижении уровня кислорода выражено падала. Нокдаун гена *FOXM1* приводил к снижению миграционной активности JEG-3, а культуральная среда от таких клеток снижала ангиогенез в культуре эндотелиальных клеток (HUEVC) [29].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют, что воздействие производных оксидинолина и хлорида кобальта (II) на клетки BeWo b30 может служить моделью гипоксии трофобласта плаценты, что подтверждается активацией ключевых генов ответа на гипоксию. Вместе с тем ответ этих клеток на гипоксию в виде изменения экспрессии микроРНК значимо различается для двух вариантов химической индукции гипоксии. Общим для воздействия кобальта и производного оксидинолина является увеличение экспрессии микроРНК семейства miR-374,

Таблица 4. МикроРНК, уровень которых достоверно изменился при воздействии CoCl_2

МикроРНК	Кратность изменения в \log_2 -шкале	FDR- <i>p</i>
hsa-miR-1260b	10,7	$9,8 \times 10^{-9}$
hsa-miR-4521	10,7	$1,6 \times 10^{-11}$
hsa-miR-148a-3p	10,7	$8,5 \times 10^{-8}$
hsa-miR-425-5p	10,5	$4,1 \times 10^{-12}$
hsa-miR-378i	10,5	$6,6 \times 10^{-10}$
hsa-miR-32-5p	10,4	$2,5 \times 10^{-4}$
hsa-miR-151a-3p	10,4	$2,1 \times 10^{-5}$
hsa-miR-200a-3p	10,4	$2,5 \times 10^{-5}$
hsa-miR-126-3p	10,4	$4,0 \times 10^{-7}$
hsa-miR-484	10,4	$9,5 \times 10^{-8}$
hsa-miR-181a-5p	10,5	$5,2 \times 10^{-11}$
hsa-miR-25-3p	10,5	$7,8 \times 10^{-11}$
hsa-miR-27a-3p	10,5	$1,2 \times 10^{-12}$
hsa-miR-320a-3p	10,5	$7,0 \times 10^{-11}$
hsa-miR-374a-5p	10,6	$6,1 \times 10^{-6}$
hsa-miR-374b-5p	10,6	$5,1 \times 10^{-7}$

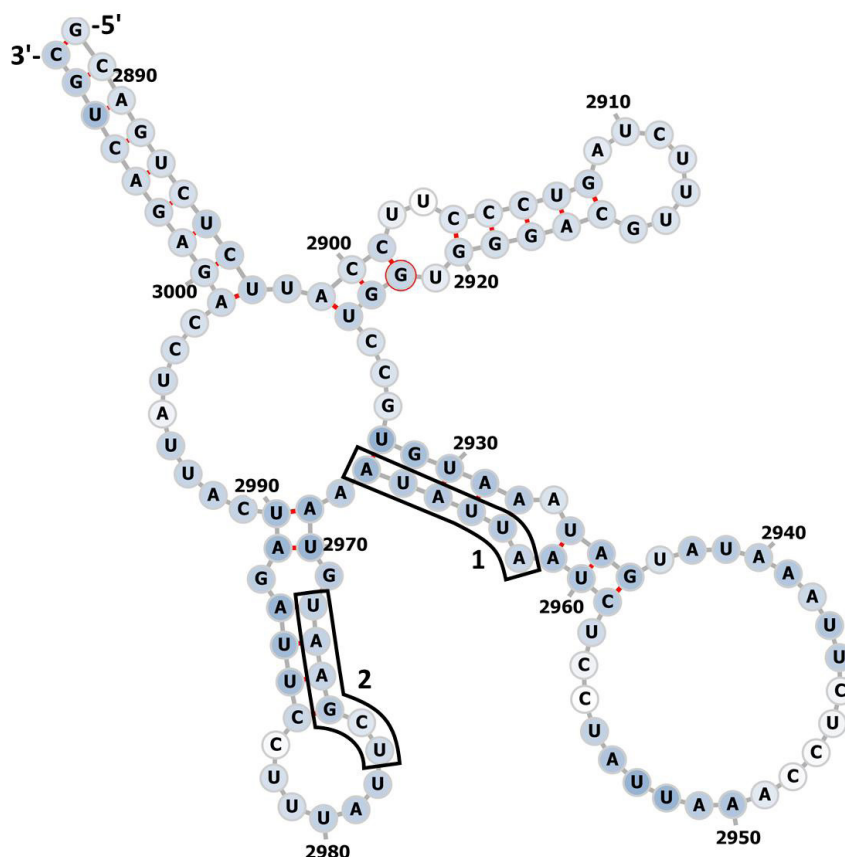


Рис. Расположение мест связывания микроРНК в фрагменте 3'-нетранслируемой области мРНК *FOXM1* (транскрипционный вариант 2). Порядковые номера нуклеотидов указаны четырехзначными числами. 1 — место связывания hsa-miR-374a-5p и hsa-miR-374b-5p; 2 — место связывания hsa-miR-21-5p

что может указывать на их роль в гипоксическом ответе. Наблюдаемое при этом снижение экспрессии *FOXM1*, генамишени этих микроРНК, позволяет предположить роль

микроРНК miR-374 и *FOXM1* в патогенезе нарушения инвазии трофобласта при формировании плаценты как предпосылки к развитию задержки роста плода и преэклампсии.


Литература

- Yang C, Song G, Lim W. Effects of extracellular vesicles on placentation and pregnancy disorders. *Reproduction*. 2019; 158 (5): R189–96. DOI: 10.1530/REP-19-0147.
- Li H, Ouyang Y, Sadosky E, Parks WT, Chu T, Sadosky Y. Unique microRNA Signals in Plasma Exosomes from Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Hypertension*. 2020; 75 (3): 762–71. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14081.
- Makarova J, Turchinovich A, Shkurnikov M, Tonevitsky A. Extracellular miRNAs and Cell–Cell Communication: Problems and Prospects. *Trends Biochem Sci*. 2021. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.007.
- Makarova JA, Maltseva DV, Galatenko VV, Abbasi A, Maximenko DG, Grigoriev AI, et al. Exercise immunology meets MiRNAs. *Exerc Immunol Rev*. 2014; 20: 135–64.
- Nikulin SV, Knyazev EN, Gerasimenko TN, Shilin SA, Gazizov IN, Zakharova GS, et al. Impedance Spectroscopy and Transcriptome Analysis of Choriocarcinoma BeWo b30 as a Model of Human Placenta. *Mol Biol*. 2019; 53 (3): 411–8. DOI: 10.1134/S0026893319030130.
- Nikulin SV, Knyazev EN, Gerasimenko TN, Shilin SA, Gazizov IN, Zakharova GS, et al. Non-Invasive Evaluation of Extracellular Matrix Formation in the Intestinal Epithelium. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 166 (1): 35–8. DOI: 10.1007/s10517-018-4283-7.
- Samatov TR, Shkurnikov MU, Tonevitskaya SA, Tonevitsky AG. Modelling the metastatic cascade by in vitro microfluidic platforms. *Prog Histochem Cytochem*. 2015; 49 (4): 21–9. DOI: 10.1016/j.proghi.2015.01.001.
- Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *J Appl Toxicol*. 2019; 39 (4): 556–70. DOI: 10.1002/jat.3749.
- Poloznikov AA, Khristichenko AY, Smirnova NA, Hushpulian DM, Gaisina IN, Osipyants AI, et al. Structural optimization of adaptaquin, a HIF prolyl hydroxylase inhibitor. *Russ Chem Bull*. 2019; 68 (1): 168–73. DOI: 10.1007/s11172-019-2433-3.
- Knyazev EN, Zakharova GS, Astakhova LA, Tsypina IM, Tonevitsky AG, Sukhikh GT. Metabolic Reprogramming of Trophoblast Cells in Response to Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166 (3): 321–5. DOI: 10.1007/s10517-019-04342-1.
- Shkurnikov MY, Makarova YA, Knyazev EN, Fomicheva KA, Nyushko KM, Saribekyan EK, et al. Profile of microRNA in Blood Plasma of Healthy Humans. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 160 (5): 632–4. DOI: 10.1007/s10517-016-3235-3.
- Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014; 15 (12): 550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8.
- Yang W, Rosenstiel P, Schulenburg H. aFold – using polynomial uncertainty modelling for differential gene expression estimation from RNA sequencing data. *BMC Genomics*. 2019; 20 (1): 364. DOI: 10.1186/s12864-019-5686-1.
- Benita Y, Kikuchi H, Smith AD, Zhang MQ, Chung DC, Xavier RJ. An integrative genomics approach identifies Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)-target genes that form the core response to hypoxia. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37 (14): 4587–602. DOI: 10.1093/nar/gkp425.
- Xia N, Tan W-F, Peng Q-Z, Cai H-N. MiR-374b reduces cell proliferation and cell invasion of cervical cancer through regulating FOXM1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 (2): 513–21. DOI: 10.1007/s10517-019-04342-1.

- 10.26355/eurrev_201901_16863.
16. Zhou F, Sun Y, Gao Q, Wang H. microRNA-21 regulates the proliferation of placental cells via FOXM1 in preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2020; 20 (3): 1871–8. DOI: 10.3892/etm.2020.8930.
 17. Baumann MU, Zamudio S, Illsley NP. Hypoxic upregulation of glucose transporters in BeWo choriocarcinoma cells is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293 (1): C477–85. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2007.
 18. Francois LN, Gorczyca L, Du J, Bircsak KM, Yen E, Wen X, et al. Down-regulation of the placental BCRP/ABCG2 transporter in response to hypoxia signaling. *Placenta.* 2017; 51: 57–63. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.125.
 19. Hayashi M, Sakata M, Takeda T, Yamamoto T, Okamoto Y, Sawada K, et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells. *J Endocrinol.* 2004; 183 (1): 145–54. DOI: 10.1677/joe.1.05599.
 20. Fukasawa M, Tsuchiya T, Takayama E, Shinomiya N, Uyeda K, Sakakibara R, et al. Identification and characterization of the hypoxia-responsive element of the human placental 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase gene. *J Biochem.* 2004; 136 (3): 273–7. DOI: 10.1093/jb/mvh137.
 21. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol.* 1995; 268 (6 Pt 1): C1362–8. DOI: 10.1152/ajpcell.1995.268.6.C1362.
 22. Hoffmeister T, Schwenke D, Wachsmuth N, Krug O, Thevis M, Byrnes WC, et al. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application. *Drug Test Anal.* 2019; 11 (2): 200–7. DOI: 10.1002/dta.2478.
 23. Befani C, Mylonis I, Gkoutinakou I-M, Georgoulas P, Hu C-J, Simos G, et al. Cobalt stimulates HIF-1-dependent but inhibits HIF-2-dependent gene expression in liver cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45 (11): 2359–68. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.07.025.
 24. Youssef HMG, Marei ES. Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 17: 49–53. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.05.010.
 25. Bian H, Zhou Y, Zhou D, Zhang Y, Shang D, Qi J. The latest progress on miR-374 and its functional implications in physiological and pathological processes. *J Cell Mol Med.* 2019; 23 (5): 3063–76. DOI: 10.1111/jcmm.14219.
 26. Cook J, Bennett PR, Kim SH, Teoh TG, Sykes L, Kindinger LM, et al. First Trimester Circulating MicroRNA Biomarkers Predictive of Subsequent Preterm Delivery and Cervical Shortening. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 5861. DOI: 10.1038/s41598-019-42166-1.
 27. Kim SH, MacIntyre DA, Binkhamis R, Cook J, Sykes L, Bennett PR, et al. Maternal plasma miRNAs as potential biomarkers for detecting risk of small-for-gestational-age births. *EBioMedicine.* 2020; 62: 103145. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103145.
 28. Illsley NP, Caniggia I, Zamudio S. Placental metabolic reprogramming: do changes in the mix of energy-generating substrates modulate fetal growth? *Int J Dev Biol.* 2010; 54 (2–3): 409–19. DOI: 10.1387/ijdb.082798ni.
 29. Monteiro LJ, Cubillos S, Sanchez M, Acuña-Gallardo S, Venegas P, Herrera V, et al. Reduced FOXM1 Expression Limits Trophoblast Migration and Angiogenesis and Is Associated With Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019; 26 (5): 580–90. DOI: 10.1177/1933719118778798.
 1. Yang C, Song G, Lim W. Effects of extracellular vesicles on placentation and pregnancy disorders. *Reproduction.* 2019; 158 (5): R189–96. DOI: 10.1530/REP-19-0147.
 2. Li H, Ouyang Y, Sadovsky E, Parks WT, Chu T, Sadovsky Y. Unique microRNA Signals in Plasma Exosomes from Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Hypertension.* 2020; 75 (3): 762–71. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14081.
 3. Makarova J, Turchinovich A, Shkurnikov M, Tonevitsky A. Extracellular miRNAs and Cell–Cell Communication: Problems and Prospects. *Trends Biochem Sci.* 2021. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.007.
 4. Makarova JA, Maltseva DV, Galatenko VV, Abbasi A, Maximenko DG, Grigoriev AI, et al. Exercise immunology meets MiRNAs. *Exerc Immunol Rev.* 2014; 20: 135–64.
 5. Nikulin SV, Knyazev EN, Gerasimenko TN, Shilin SA, Gazizov IN, Zakharova GS, et al. Impedance Spectroscopy and Transcriptome Analysis of Choriocarcinoma BeWo b30 as a Model of Human Placenta. *Mol Biol.* 2019; 53 (3): 411–8. DOI: 10.1134/S0026893319030130.
 6. Nikulin SV, Knyazev EN, Gerasimenko TN, Shilin SA, Gazizov IN, Zakharova GS, et al. Non-Invasive Evaluation of Extracellular Matrix Formation in the Intestinal Epithelium. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 166 (1): 35–8. DOI: 10.1007/s10517-018-4283-7.
 7. Samatov TR, Shkurnikov MU, Tonevitskaya SA, Tonevitsky AG. Modelling the metastatic cascade by in vitro microfluidic platforms. *Prog Histochem Cytochem.* 2015; 49 (4): 21–9. DOI: 10.1016/j.proghi.2015.01.001.
 8. Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *J Appl Toxicol.* 2019; 39 (4): 556–70. DOI: 10.1002/jat.3749.
 9. Poloznikov AA, Khristichenko AY, Smirnova NA, Hushpulian DM, Gaisina IN, Osipiants AI, et al. Structural optimization of adaptaquin, a HIF prolyl hydroxylase inhibitor. *Russ Chem Bull.* 2019; 68 (1): 168–73. DOI: 10.1007/s11172-019-2433-3.
 10. Knyazev EN, Zakharova GS, Astakhova LA, Tsykina IM, Tonevitsky AG, Sukhikh GT. Metabolic Reprogramming of Trophoblast Cells in Response to Hypoxia. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 166 (3): 321–5. DOI: 10.1007/s10517-019-04342-1.
 11. Shkurnikov MY, Makarova YA, Knyazev EN, Fomicheva KA, Nyushko KM, Saribekyan EK, et al. Profile of microRNA in Blood Plasma of Healthy Humans. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 160 (5): 632–4. DOI: 10.1007/s10517-016-3235-3.
 12. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014; 15 (12): 550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8.
 13. Yang W, Rosenstiel P, Schulenburg H. aFold – using polynomial uncertainty modelling for differential gene expression estimation from RNA sequencing data. *BMC Genomics.* 2019; 20 (1): 364. DOI: 10.1186/s12864-019-5686-1.
 14. Benita Y, Kikuchi H, Smith AD, Zhang MQ, Chung DC, Xavier RJ. An integrative genomics approach identifies Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)-target genes that form the core response to hypoxia. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37 (14): 4587–602. DOI: 10.1093/nar/gkp425.
 15. Xia N, Tan W-F, Peng Q-Z, Cai H-N. MiR-374b reduces cell proliferation and cell invasion of cervical cancer through regulating FOXM1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (2): 513–21. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16863.
 16. Zhou F, Sun Y, Gao Q, Wang H. microRNA-21 regulates the proliferation of placental cells via FOXM1 in preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2020; 20 (3): 1871–8. DOI: 10.3892/etm.2020.8930.
 17. Baumann MU, Zamudio S, Illsley NP. Hypoxic upregulation of glucose transporters in BeWo choriocarcinoma cells is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293 (1): C477–85. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2007.
 18. Francois LN, Gorczyca L, Du J, Bircsak KM, Yen E, Wen X, et al. Down-regulation of the placental BCRP/ABCG2 transporter in response to hypoxia signaling. *Placenta.* 2017; 51: 57–63. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.125.
 19. Hayashi M, Sakata M, Takeda T, Yamamoto T, Okamoto Y, Sawada K, et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells. *J Endocrinol.* 2004; 183 (1): 145–54. DOI: 10.1677/joe.1.05599.
 20. Fukasawa M, Tsuchiya T, Takayama E, Shinomiya N, Uyeda K, Sakakibara R, et al. Identification and characterization of the hypoxia-responsive element of the human placental 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase gene. *J Biochem.* 2004; 136 (3): 273–7. DOI: 10.1093/jb/mvh137.

21. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol.* 1995; 268 (6 Pt 1): C1362–8. DOI: 10.1152/ajpcell.1995.268.6.C1362.
22. Hoffmeister T, Schwenke D, Wachsmuth N, Krug O, Thevis M, Byrnes WC, et al. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application. *Drug Test Anal.* 2019; 11 (2): 200–7. DOI: 10.1002/dta.2478.
23. Befani C, Mylonis I, Gkoutinakou I-M, Georgoulas P, Hu C-J, Simos G, et al. Cobalt stimulates HIF-1-dependent but inhibits HIF-2-dependent gene expression in liver cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45 (11): 2359–68. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.07.025.
24. Youssef HMG, Marei ES. Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 17: 49–53. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.05.010.
25. Bian H, Zhou Y, Zhou D, Zhang Y, Shang D, Qi J. The latest progress on miR-374 and its functional implications in physiological and pathological processes. *J Cell Mol Med.* 2019; 23 (5): 3063–76. DOI: 10.1111/jcmm.14219.
26. Cook J, Bennett PR, Kim SH, Teoh TG, Sykes L, Kindinger LM, et al. First Trimester Circulating MicroRNA Biomarkers Predictive of Subsequent Preterm Delivery and Cervical Shortening. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 5861. DOI: 10.1038/s41598-019-42166-1.
27. Kim SH, MacIntyre DA, Binkhamis R, Cook J, Sykes L, Bennett PR, et al. Maternal plasma miRNAs as potential biomarkers for detecting risk of small-for-gestational-age births. *EBioMedicine.* 2020; 62: 103145. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103145.
28. Illsley NP, Caniggia I, Zamudio S. Placental metabolic reprogramming: do changes in the mix of energy-generating substrates modulate fetal growth? *Int J Dev Biol.* 2010; 54 (2–3): 409–19. DOI: 10.1387/ijdb.082798ni.
29. Monteiro LJ, Cubillos S, Sanchez M, Acuña-Gallardo S, Venegas P, Herrera V, et al. Reduced FOXM1 Expression Limits Trophoblast Migration and Angiogenesis and Is Associated With Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019; 26 (5): 580–90. DOI: 10.1177/1933719118778798.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ИХ СВЯЗЬ С КОРТИЗОЛОМ, МЕЛАТОНИНОМ И ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-6 У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНСОМНИЕЙ

А. А. Масютина, Л. Н. Гуменюк , Ю. В. Фатовенко, Л. Е. Сорокина, С. С. Байрамова, А. И. Алексеенко, Ю. В. Шавров, А. А. Романова, Д. И. Сейдаметова


Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

На сегодняшний день актуальной остается проблема взаимосвязи микробиоты кишечника и хронической инсомнии. Целью исследования было изучить изменения таксономического состава микробиоты кишечника и характер их взаимосвязи с кортизолом, мелатонином и IL6 у лиц с хронической инсомнией. В одномоментном сравнительном проспективном исследовании приняли участие 55 лиц с хронической инсомнией (основная группа: женщины — 58,2%, мужчины — 41,8%; средний возраст — $31,6 \pm 7,4$ лет) и 50 лиц без инсомнии (контрольная группа: женщины — 68,0%, мужчины — 32,0%; средний возраст — $33,2 \pm 6,6$ лет). Оценивали таксономический состав микробиоты кишечника методом секвенирования гена 16S rRNA. Определяли уровни кортизола и IL6 в плазме крови, мелатонина в моче с помощью иммуноферментного анализа. Для оценки качества сна использовали опросник PSQI. У лиц с хронической инсомнией обнаружены статистически значимое снижение численности *Faecalibacterium* ($p = 0,048$), *Prevotella* 9 ($p < 0,001$) и *Lachnospira* ($p = 0,036$) и повышение численности *Blautia* ($p = 0,012$) и *Eubacteriumhallii* ($p = 0,003$). Установлены статистически значимые корреляции значений IL6 с уровнем бактерий *Faecalibacterium* ($r = -0,44$; $p = 0,001$) и *Blautia* ($r = 0,42$; $p < 0,001$), концентрации кортизола и уровня бактерий *Lachnospira* ($r = -0,41$; $p = 0,048$). Выявлена сопряженность уровня бактерий *Faecalibacterium*, *Blautia* с более высокими баллами по опроснику PSQI ($r = -0,47$, $p = 0,001$; $r = 0,45$, $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, получены дополнительные данные об особенностях изменений микробиоты кишечника и их связи с некоторыми гормональными и воспалительными биомаркерами при хронической инсомнии, позволяющие применять новые терапевтические стратегии в персонализированном лечении и диагностике инсомнии, направленные на нормализацию кишечной микробиоты.

Ключевые слова: инсомния, микробиота кишечника, ось «микробиота–кишечник–мозг», кортизол, мелатонин, IL6

Вклад авторов: А. А. Масютина, Ю. В. Фатовенко — сбор, анализ и интерпретация данных; Л. Н. Гуменюк — замысел и дизайн исследования; Л. Е. Сорокина, С. С. Байрамова, А. А. Алексеенко — статистическая обработка данных; Ю. В. Шавров, А. А. Романова, Д. И. Сейдаметова — подготовка статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Крымской медицинской академии имени С. И. Георгиевского (протокол № 10 от 16 ноября 2020 г.), проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

 **Для корреспонденции:** Леся Николаевна Гуменюк
бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, 295006; lesya_gymenyuk@mail.ru

Статья получена: 07.03.2021 **Статья принята к печати:** 14.04.2021 **Опубликована онлайн:** 27.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.017

CHANGES IN GUT MICROBIOTA COMPOSITION AND THEIR ASSOCIATIONS WITH CORTISOL, MELATONIN AND INTERLEUKIN 6 IN PATIENTS WITH CHRONIC INSOMNIA

Masyutina AA, Gumenyuk LN , Fatovenko YuV, Sorokina LE, Bayramova SS, Alekseenko AI, Shavrov YuV, Romanova AA, Seydametova DI

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The relationship between the gut microbiota and chronic insomnia remains understudied. The aim of this paper was to investigate changes in the taxonomic composition of the gut microbiota and their associations with the levels of cortisol, melatonin and IL6 in patients with chronic insomnia. Our comparative prospective cross-sectional study enrolled 55 patients with chronic insomnia, who formed the main group (female patients: 58.2%, male patients: 41.8%; mean age 31.6 ± 7.4 years), and 50 healthy volunteers, who comprised the control group (females: 68.0%, males: 32.0%; mean age 33.2 ± 6.6 years). The taxonomic composition of the gut microbiota was profiled using 16S rRNA gene sequencing. Plasma cortisol and IL 6 and urine melatonin were measured by means of ELISA. Sleep quality was evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). In patients with chronic insomnia, the abundance of *Faecalibacterium* ($p = 0.048$), *Prevotella* 9 ($p < 0.001$) and *Lachnospira* ($p = 0.036$) was lower, whereas the abundance of *Blautia* ($p = 0.012$) and *Eubacteriumhallii* ($p = 0.003$) was higher than in healthy volunteers. Significant correlations were established between the levels of IL6 and the abundance of *Faecalibacterium* ($r = -0.44$; $p = 0.001$) and *Blautia* ($r = 0.42$; $p < 0.001$), as well as between cortisol concentrations and the abundance of *Lachnospira* ($r = -0.41$; $p = 0.048$). The abundance of *Faecalibacterium* and *Blautia* was correlated with higher PSQI ($r = -0.47$, $p = 0.001$; $r = 0.45$, $p < 0.001$, respectively). Our study contributed to the pool of data about changes in the gut microbiota and their associations with some endocrine and inflammation markers in patients with chronic insomnia. These data can be exploited to propose new strategies for the diagnosis and personalized treatment of insomnia aimed at normalizing the patient's gut microbiota.

Keywords: insomnia, gut microbiota, gut-brain axis, cortisol, melatonin, IL6

Author contribution: Masyutina AA, Fatovenko YuV collected, analyzed and interpreted the obtained data; Gumenyuk LN proposed the concept and design for the study; Sorokina LE, Bayramova SS, Alekseenko AA performed statistical analysis; Shavrov YuV, Romanova AA, Seydametova DI wrote the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Georgievsky Medical Academy (Protocol № 10 dated November 16, 2020) and complied with the Declaration of Helsinki. Voluntary informed consent was obtained from all study participants.

 **Correspondence should be addressed:** Lesya N. Gumenyuk
Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, 295006; lesya_gymenyuk@mail.ru

Received: 07.03.2021 **Accepted:** 14.04.2021 **Published online:** 27.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.017

Инсомния является широко распространенным в общей популяции состоянием и сопряжена с многочисленными медицинскими и социальными последствиями [1, 2]. В настоящее время инсомнию рассматривают как психобиологическое расстройство, связанное с психологическими, нейроэндокринными, нейроиммунными, электро- и нейрофизиологическими, структурными и функциональными изменениями [3]. В современной литературе активно обсуждается участие в развитии инсомнии таких биомаркеров, как кортизол [4], мелатонин [5] и IL6 [6].

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на тесное взаимодействие кишечной микробиоты и центральной нервной системы. Оно реализуется посредством оси «микробиота–кишечник–мозг» и выполняет роль центрального звена в перекрестных нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [7, 8]. В ряде экспериментальных и клинических работ показана связь микробиоты кишечника со сном. Так, сообщалось, что в группе лабораторных мышей вмешательство в режим сна вызывало изменения структуры и разнообразия кишечной микробиоты [9]. Аналогичные изменения в структуре микробного сообщества наблюдали и у вахтовых рабочих [10]. Кроме того, показано, что лечение дисбиоза кишечной микробиоты способствовало увеличению продолжительности сна и повышению его эффективности [11–12]. Однако многие аспекты взаимосвязи микробиоты кишечника с воспалительными и гормональными биомаркерами у лиц с хронической инсомнией остаются не до конца изученными. Отсутствуют сведения о взаимосвязи между представителями микробиоты кишечника и уровнем кортизола при хронической инсомнии.

В ряде исследований указывается, что инсомния индуцирует системное гипозергическое воспаление, характеризующееся повышением уровня провоспалительных цитокинов. В данном аспекте особый интерес представляет IL6, рассматриваемый рядом авторов как значимый сомногенный фактор [13]. Показано, что у пациентов с инсомнией повышение сывороточного уровня IL6 характеризуется отрицательной взаимосвязью с субъективным качеством сна [6]. Кроме того, имеются данные о связи дисбиоза кишечника и изменениями концентрации IL6 [13, 14]. Однако сведения относительно влияния родового состава кишечной микробиоты на уровень IL6 противоречивы. Так, у лиц мужского пола, страдающих инсомнией, была описана положительная взаимосвязь численности *Proteobacteria* и IL6 [13]. Установлена ассоциация между численностью бактерий *Faecalibacterium* и *Blautia* и уровнем IL6 у лиц с хронической инсомнией [14]. Таким образом, проблема взаимосвязи микробиоты кишечника и хронической инсомнии остается актуальной.

Целью исследования было изучить изменения таксономического состава микробиоты кишечника и характер их взаимосвязи с кортизолом, мелатонином и IL6 у лиц с хронической инсомнией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное проспективное одномоментное исследование. Методом сплошной выборки в исследование были включены 55 лиц с ранее установленной хронической инсомнией (основная группа) (32 женщины (58,2%), 23 мужчины (41,8%); средний возраст составил $31,6 \pm 7,4$ лет), обратившиеся за помощью в Сомнологический центр г. Симферополя, и 50 здоровых добровольцев без инсомнии

(контрольная группа, КГ) (34 женщины (68,0%), 16 мужчин (32,0%); средний возраст — $33,2 \pm 6,6$ лет), проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр на базе медицинского центра «Гемокод» г. Симферополя, соответствующих критериям включения/невключения. Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,95$; χ^2), возрасту ($p = 0,91$; χ^2) и индексу массы тела ($p = 0,055$; χ^2).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие установленного диагноза хронической инсомнии (продолжительность инсомнии более трех месяцев); возраст 18–45 лет.

Критерии исключения: температура тела выше $36,9\text{ }^{\circ}\text{C}$; наличие сахарного диабета I и II типа; ожирение; инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность; гипертоническая болезнь, транзиторная ишемическая атака в анамнезе; острое нарушение мозгового кровообращения (за предшествующие шесть месяцев до начала исследования); тяжелые или декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания, которые могут затруднять участие больного в исследовании и влиять на его результаты; синдром раздраженного кишечника; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, печени; гематологические и онкологические заболевания; бактериальные и вирусные инфекционные заболевания, микозы; наличие нарушений стула (запоры/диарея) в предшествующий месяц до начала исследования; психические расстройства, алкоголизм или наркомания в анамнезе; прием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, симбиотических или кислотоподавляющих препаратов, психотропных или других препаратов, влияющих на сон, в предшествующие три месяца до начала исследования; прием препаратов, влияющих на стул, в предшествующий месяц до начала исследования; психотерапевтическое лечение инсомнии в предшествующие 3 месяца до начала исследования; работа посменно или при смене часовых поясов в предшествующий месяц до начала исследования.

Критерии включения здоровых добровольцев: возраст 18–45 лет; отсутствие депрессивного расстройства (по шкале депрессии опросника оценки здоровья пациента «Patient Health Questionnaire» (PHQ) — PHQ-9 < 5 баллов), тревоги (по шкале тревоги опросника PHQ — GAD-7 < 5 баллов), соматоформного расстройства (по шкале соматических симптомов опросника PHQ — PHQ-15 < 5 баллов); отсутствие хронических заболеваний и аллергических реакций; отсутствие инфекционных и острых заболеваний в течение двух предыдущих месяцев перед исследованием; отсутствие нарушений стула (запоры/диарея) в предшествующий месяц до начала исследования; отсутствие работы посменно или при смене часовых поясов в предшествующий месяц до начала исследования; не принимавшие пробиотики, пребиотики, симбиотические препараты в предшествующие три месяца до начала исследования; не принимавшие препараты, влияющие на стул, в предшествующий месяц до начала исследования; отсутствие психических расстройств, алкоголизма или наркомании в анамнезе; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения здоровых добровольцев: температура тела выше $36,9\text{ }^{\circ}\text{C}$; работа посменно или при смене часовых поясов в предшествующий месяц до начала исследования.

Для диагностики инсомнии использовали критерии Международной классификации расстройств сна версии 3 (2014) [15]. Качество сна оценивали с помощью

Питтсбургского опросника качества сна «Pittsburgh Sleep Quality Index» (PSQI) [16]. Выраженность инсомнии определяли с помощью опросника для оценки тяжести инсомнии «Insomnia Severity Index» (ISI) [16].

Для анализа таксономического состава микробиоты кишечника брали образцы кала утром (с 8.00 до 11.00), замораживали и хранили в одноразовых пластиковых контейнерах при температуре -80°C до проведения метагеномного анализа. Выделение тотальной ДНК проводили методом фенольной экстракции. Нуклеотидную последовательность выделенной ДНК устанавливали методом шотган-секвенирования с использованием высокопроизводительного секвенатора SOLiD5500 Wildfire (Applied Biosystems; США) [17].

Фильтрацию прочтений по качеству и их таксономическую классификацию проводили с помощью программного обеспечения QIIME версии 1.9.1 (Caporaso labs; США) [18]. Для определения таксономической принадлежности прочтений применяли подход, включающий в себя использование двух таксономических баз данных. На первом этапе осуществляли подбор референсного набора операционных таксономических единиц бактерий (OTE) на основании сравнения полученных прочтений генов 16S rPHK с базой данных GreenGenes версии 13.5 [19]. На втором этапе с использованием алгоритма RDP определение таксономической принадлежности данных OTE проводили на основе специализированной базы данных кишечной микробиоты человека HITdb [20].

Изучение качественного и количественного составов микробиоты кишечника осуществляли на основании определения видов, родов и фил микроорганизмов. Оценку α -разнообразия сообщества путем расчета индекса Chao1, показателя числа обнаруженных таксонов (Sobs) и показателя, оценивающего реальное количество таксонов (ACE), проводили с помощью программы Mothur v.1.22.0 (<http://www.mothur.org>).

Уровень кортизола и IL6 в сыворотке крови изучали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя набор тест-системы («Вектор-Бест»; Новосибирск, Россия). Забор крови из периферической вены выполняли натощак в утренние часы (7.00–9.00) в состоянии покоя (не менее 15 мин).

Определение продукции мелатонина на основании экскреции его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в ночной порции (сбор в 6.00 ч) и дневной порции мочи (сбор в 20.00 ч) проводили с помощью твердофазного ИФА с помощью стандартного набора тест-систем Elisa (Buhlmann; Швейцария). Использовали полуавтоматический анализатор StatFax 2100 (Awareness Technology; США). Пробирки с сывороткой

крови и мочой хранили в замороженном состоянии при температуре -20°C .

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc.; США). При нормальном распределении показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, — медиану, 25-й и 75-й процентиля. Нормальность распределения проверяли при помощи распределения Гаусса. Для качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили с помощью параметрического t -критерия Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, — с помощью U -критерия Манна-Уитни, для качественных признаков — с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, проводили корреляционный анализ и множественную ранговую корреляцию, достоверность корреляционных связей проверяли при помощи таблиц достоверности корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных с наличием и отсутствием инсомнии представлена в табл. 1. Длительность инсомнии у лиц основной группы варьировала от 5 месяцев до 3,5 лет (в среднем составила 1,7 лет [1,1; 2,4]). В анамнезе лечение по поводу инсомнии имело место у 21 (38,6%) обследованного основной группы. С целью лечения инсомнии 10 обследованных (47,6%) применяли седативные растительные средства, 8 (38,1%) — препараты на основе мелатонина и у 3 (14,3%) — осуществляли психотерапевтические интервенции.

При изучении таксономического состава микробиоты кишечника обнаружено, что у лиц с хронической инсомнией по сравнению с лицами без инсомнии наблюдалось статистически значимое снижение α -разнообразия бактериального сообщества (индекс Chao1; $p = 0,016$). Индексы ACE и Sobs в группе лиц с инсомнией по сравнению с КГ также были несколько снижены, при этом статистически значимых различий не найдено ($p = 0,054$; $p = 0,052$ соответственно) (рис. 1). Статистически значимые различия между группами обследованных установлены по представленности типа *Actinobacteria*: у лиц с хронической инсомнией по сравнению с КГ наблюдалась более высокая численность бактерий филы ($p = 0,0003$).

Таблица 1. Характеристика лиц с наличием и отсутствием инсомнии

Показатель	Основная группа ($n = 55$)	Контрольная группа ($n = 50$)
Женщины / мужчины (n , %)	32 (58,2) / 23 (41,8)	34 (68,0) / 16 (32,0%)
Средний возраст, годы ($M \pm CD$)	$31,6 \pm 7,4$	$33,2 \pm 6,6$
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm CD$)	$25,2 \pm 4,4$	$25,6 \pm 3,9$
PSQI	$15,4 \pm 3,7^*$	$3,3 \pm 1,4$
ИТИ по опроснику ISI, баллы	5,3 [3,6; 6,4]	13,2 [10,4; 16,7]
PHQ-9	$9,1 \pm 4,2^*$	$3,4 \pm 1,2$
GAD-7	$7,9 \pm 4,5^*$	$2,9 \pm 1,3$
PHQ-15	$9,9 \pm 3,2^*$	$3,3 \pm 1,5$

Примечание: * — $p < 0,001$ по отношению к КГ, ИТИ — индекс тяжести инсомнии.

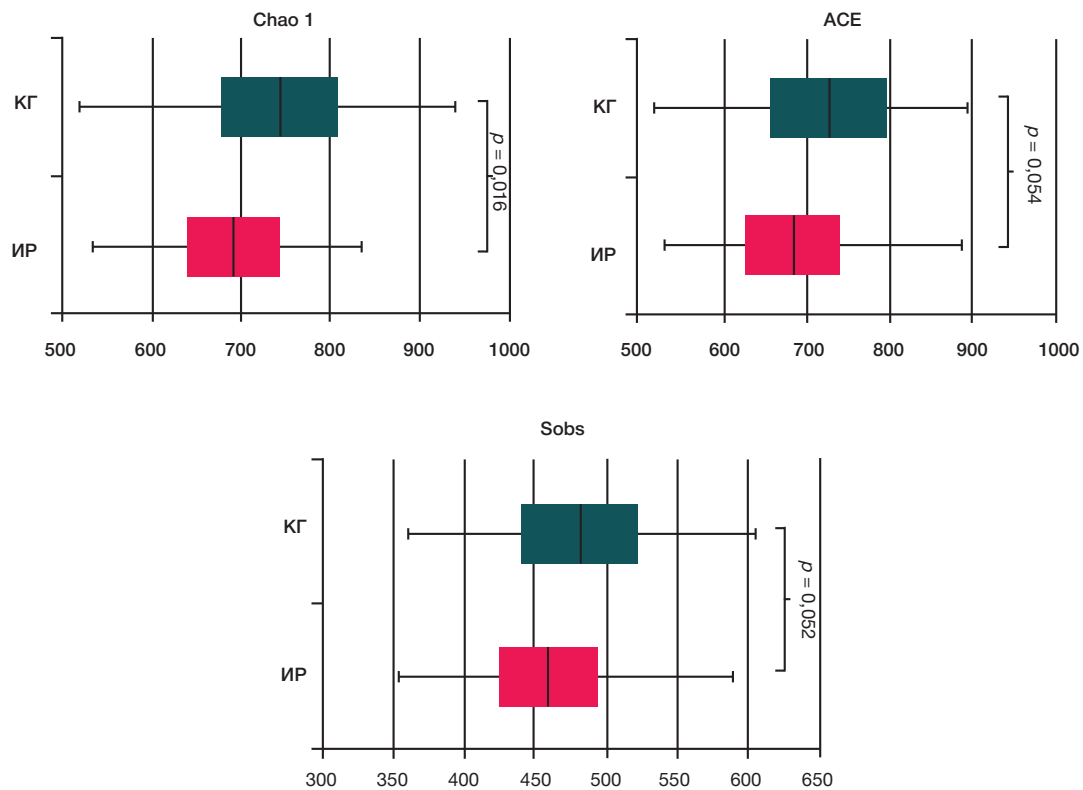


Рис. 1. Сравнительный анализ филогенетического состава микробиоты кишечника у лиц с наличием и отсутствием инсомнии. ИП — инсомния, КГ — контрольная группа

При сравнении родового состава кишечной микробиоты в группах обследованных у лиц с хронической инсомнией по сравнению с КГ выявлено статистически значимое снижение численности *Faecalibacterium* ($p = 0,048$), *Prevotella 9* ($p = 0,0002$) и *Lachnospira* ($p = 0,036$) и повышение численности *Blautia* ($p = 0,012$) и *Eubacterium hallii* ($p = 0,003$) (рис. 2).

Значения IL6 и кортизола у лиц с инсомнией по сравнению с показателями КГ статистически значимо выше. Уровень мелатонина был ниже показателя в КГ, однако различия между группами не достигали статистической значимости (табл. 2).

В ходе уточнения взаимосвязи изменений микробиоты кишечника с гормональными и воспалительными биомаркерами у лиц с хронической инсомнией получены статистически значимые корреляционные связи значений IL6 с численностью бактерий *Faecalibacterium* ($r = -0,44$; $p = 0,001$) и *Blautia* ($r = 0,42$; $p < 0,001$), концентрации кортизола и численности бактерий *Lachnospira* ($r = -0,41$; $p = 0,048$).

В ходе корреляционного анализа выявлена также сопряженность численности бактерий *Faecalibacterium*, *Blautia* с более высокими баллами по опроснику PSQI ($r = -0,47$, $p = 0,001$; $r = 0,45$, $p < 0,001$ соответственно)

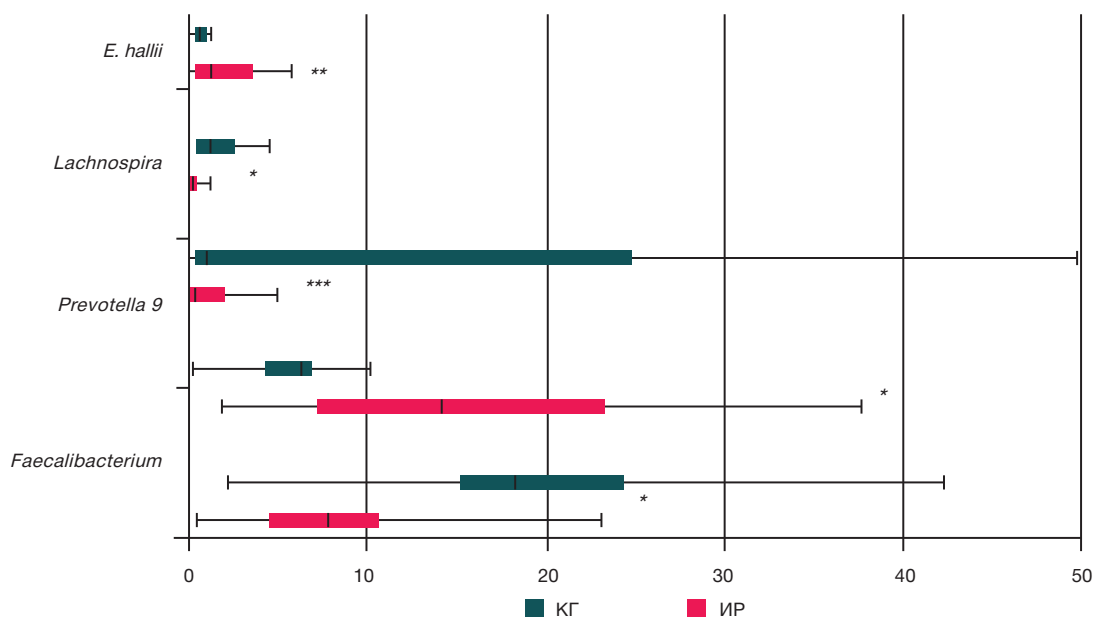


Рис. 2. Сравнительный анализ родового состава микробиоты кишечника у лиц с наличием и отсутствием инсомнии. ИП — инсомния, КГ — контрольная группа

Таблица 2. Сравнительный анализ воспалительных и гормональных биомаркеров у лиц с наличием и отсутствием инсомнии (mean \pm SD)

Показатель	Основная группа <i>n</i> = 55	Контрольная группа <i>n</i> = 50	<i>p</i>
Кортизол, нмоль/л	581,5 \pm 110,6	323,5 \pm 108,1	<i>p</i> = 0,036
Мелатонин (8.00 ч), пг/мл	12,2 \pm 2,4	13,8 \pm 2,6	<i>p</i> = 0,652
Мелатонин (20.00 ч), пг/мл	3,5 \pm 1,2	4,4 \pm 1,1	<i>p</i> = 0,581
IL6, пг/мл	5,6 \pm 0,9	2,8 \pm 0,8	<i>p</i> = 0,014

и опроснику ISI ($r = -0,51$, $p = 0,002$; $r = 0,48$, $p < 0,001$ соответственно). Численность бактерий *Faecalibacterium* обратно коррелировала с более высокими баллами по опроснику депрессии ($r = -0,44$; $p < 0,001$) и численность бактерий *Lachnospira* — с более высокими баллами по опроснику тревоги ($r = -0,51$; $p < 0,001$) и опроснику ISI ($r = -0,52$; $p < 0,001$).

Получены статистически значимые корреляционные связи значений IL6 с численностью бактерий *Faecalibacterium* ($r = -0,44$; $p = 0,001$) и *Blautia* ($r = 0,42$; $p < 0,001$). Удалось также установить связь между численностью бактерий (*Faecalibacterium*, *Blautia*) и оценкой качества сна по опроснику PSQI ($r = 0,37$; $p = 0,001$; $r = 0,54$; $p = 0,011$ соответственно). Выраженность инсомнии по опроснику ISI имеет прямую корреляционную связь с численностью указанных выше бактерий ($r = 0,67$; $p = 0,005$; $r = 0,29$; $p = 0,0001$ соответственно). Выраженность депрессивных расстройств по опроснику PHQ-9 имеет корреляционную связь с показателями численности бактерий (*Faecalibacterium*, *Blautia*) при $r = 0,19$; $p = 0,005$; $r = 0,32$; $p = 0,003$ соответственно. Выявлена взаимосвязь уровня кортизола с численностью бактерий *Lachnospira* и выраженностью инсомнии по опроснику ISI ($r = 0,37$; $p = 0,002$).

Кроме того, в ходе корреляционного анализа выявлена сопряженность численности бактерий *Lachnospira* с более высокими баллами по опроснику ISI ($r = -0,38$; $p < 0,001$) и опроснику GAD-7 ($r = -0,47$; $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Перспективным направлением исследовательского поиска является изучение особенностей метаболической интеграции, реализующейся посредством оси «микробиота–кишечник–мозг» (gut-brain axis), выполняющей роль центрального звена в перекрестных нейро-иммуно-эндокринных взаимодействиях [21]. Сегодня многие мировые ученые сходятся во мнении о значимой роли изменений в микробиоте кишечника в развитии психических расстройств и нарушений физиологического гомеостаза [22, 23]. В ряде работ показана связь микробиоты кишечника со сном. Так, вмешательство в режим сна вызывало изменение в составе микробиоты кишечника [9]. Лечение дисбиоза кишечной микробиоты способствовало увеличению продолжительности сна и повышению его эффективности [11]. Вместе с тем многие аспекты взаимосвязи микробиоты кишечника и гормональных, воспалительных биомаркеров у лиц с хронической инсомнией остаются не до конца изученными.

По результатам настоящего исследования, составы микробиоты кишечника у лиц, страдающих хронической инсомнией, и у лиц без инсомнии значительно различаются: у лиц с хронической инсомнией по сравнению с лицами без инсомнии наблюдается более низкое бактериальное α -разнообразие, что подтверждается статистически более низким индексом Chao1 и согласуется с результатами ранее

выполненного исследования [24]. У лиц с хронической инсомнией дисбиотические изменения кишечника характеризовались снижением численности анаэробных бактерий — представителей типа *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9 и *Lachnospira*, являющихся продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, которые, как известно, обладают противовоспалительным действием [25, 26], и повышением численности потенциальных патобионтов — бактерий *Blautia* и *Eubacterium hallii*, характеризующихся способностью к индукции дисрегуляторных изменений в иммунном ответе с участием регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного IL10 и восстанавливающего островкового белка 3 γ (REGIII γ , REG3G). Полученные результаты частично соотносятся с данными работы, в которой снижение относительной численности бактерий *Lachnospira* было характерно для лиц, страдающих острой инсомнией [14]. Контрастирование полученных данных может быть обусловлено различиями в методологии включения обследованных в эксперимент. Группы значительно различались по возрасту — 31,6 \pm 7,4 лет в нашем исследовании против 43,5 \pm 6,9 лет в работе коллег. Кроме того, мы не включали в настоящее исследование лиц с психическими расстройствами с целью нивелирования их влияния на результаты исследования, в то время как в сравниваемой работе [14] наличие психической патологии не являлось критерием исключения.

Установленная в нашей работе сопряженность сниженного содержания бактерий *Faecalibacterium* и повышенного содержания *Blautia* с более высокими баллами по опроснику PSQI и опроснику ISI позволяет предположить, что изменения численности данных бактерий характерны для хронической инсомнии. Кроме того, возможно, что терапевтическое повышение численности *Faecalibacterium* и снижение численности *Blautia* эффективны в отношении выраженности инсомнии, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований с соответствующим дизайном.

Анализ гормональных и воспалительных биомаркеров показал у лиц с хронической инсомнией по сравнению с лицами без инсомнии статистически значимые различия в уровнях кортизола и IL6. У лиц с инсомнией установлены статистически значимые корреляции биомаркеров с численностью некоторых представителей микробиоты кишечника, что может свидетельствовать о наличии связи состава и численности микробиоты кишечника с нарушениями сна. Так, выявлены обратные корреляции показателей кортизола и численности бактерий *Lachnospira*. Полученные нами результаты противоречат данным исследования, в котором сообщалось об отсутствии значимой корреляции между кортизолом и разнообразием микробиоты кишечника при инсомнии [13]. Несогласованность полученных данных, возможно, обусловлена тем, что в нашем исследовании выборка обследованных включала лиц обоих полов, в то время как

в работе коллег принимали участие только лица мужского пола [13]. Эти данные позволяют сделать предположение о существовании гендерных различий ассоциаций уровня кортизола и состава микробиоты кишечника. Данный вопрос необходимо дополнительно изучать.

Настоящее исследование не подтвердило сопряженность экскреции основного метаболита мелатонина 6-COMT с изменениями микробиоты кишечника у лиц с хронической инсомнией. Мы не встретили работ, посвященных изучению данного вопроса при хронической инсомнии. Вместе с тем, имеются подтверждения роли мелатонина в регуляции состава микробиоты кишечника [27]. Противоречивость данных, возможно, обусловлена тем, что в упомянутом исследовании концентрацию IL6 в плазме крови изучали по уровню экскреции 6-COMT в моче, который в свою очередь характеризует количественную продукцию эпифизарного мелатонина [28], в то время как в ранее выполненной работе [29] авторы изучали уровень энтерального мелатонина в ЖКТ, вырабатываемого энтерохромаффинными клетками кишечника.

Хроническое воспаление может быть значимым патогенетическим звеном, связывающим микробиоту кишечника и регуляцию сна. Так, показано, что хроническая депривация сна связана с повышением концентрации IL6 в плазме крови [30]. Обнаружено, что с уровнем IL6 в плазме крови прямо коррелирует продолжительность сна [31]. Наличие дисбиоза может запускать формирование иммунологического и воспалительного ответа с ростом уровня системных провоспалительных цитокинов. Отмеченная в исследовании [14] корреляция уровня IL6 с численностью бактерий *Faecalibacterium* и *Blautia* у лиц с хронической инсомнией подтвердилась в нашей

работе, что позволяет предположить значимую роль данных бактерий в поддержании воспалительной реакции и, как следствие, в усугублении инсомнии и ее последствий. Несмотря на то что роль бактерий *Blautia* в развитии воспаления доказана, данные о их взаимосвязи неоднозначны. Так, одни авторы указывают на наличие прямой корреляционной связи между численностью *Blautia* и воспалительной дисрегуляцией [32], другие пишут об обратной [33]. Полученные нами результаты показали, что увеличение численности бактерий *Blautia* способствует повышению уровня IL6 в плазме крови. При этом необходимо отметить, что ограничение анализа только определением уровня цитокина IL6 не позволяет нам охарактеризовать воспалительный статус в целом у пациентов с хронической инсомнией.

ВЫВОДЫ

У лиц с хронической инсомнией выявлены выраженные нарушения численности и таксономического состава микробиоты кишечника. Обнаруженные статистически значимые корреляции некоторых представителей микробиоты с PSQI и гормональными, воспалительными биомаркерами свидетельствуют в пользу концепции о связи между численностью и составом микробиоты кишечника и хронической инсомнией. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения значимой роли микробиоты кишечника в патогенезе хронической инсомнии. Актуальным остается вопрос о связи изменений микробиоты кишечника и гормональными биомаркерами. Целенаправленная коррекция микробиоты кишечника может способствовать повышению эффективности терапии хронической инсомнии.

Литература

- Mai E, Buysse DJ. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep Med Clin*. 2008; 3 (2): 167–174. DOI: 10.1016/j.smcc.2008.02.001.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002; 6 (2): 97–111. DOI: 10.1053/smr.2002.0186.
- Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*, 2015, 147: 1179–1192. DOI: 10.1378/chest.14-1617.
- Rodenbeck A, Hajak G. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157 (11 Pt 2): S57–61.
- Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64 (4): 517–26. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x.
- Hurtado-Alvarado G, Dominguez-Salazar E, Paxon L, Velazquez-Moctezuma J, Gomez-Gonzalez B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res*. 2016; 2016 (4576012): 1–15. DOI: 10.1155/2016/4576012.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13 (10): 701–712. DOI: 10.1038/nrn3346.
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4 (6): 478–85. DOI: 10.1038/nri1373.
- Thaiss CA, Levy M, Korem T. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*. 2016; 167 (6): 1495–510.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.003.
- Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP Jr, Dawson D. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev*. 2017; 34: 3–9. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.009.
- Jackson ML, Butt H, Ball M, Lewis DP, Bruck D. Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Sleep Sci*. 2015; 8 (3): 124–33. DOI: 10.1016/j.slsci.2015.10.001.
- Poroyko V, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep*. 2016; 6: 35405. DOI: 10.1038/srep35405.
- Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019; 14 (10): e0222394. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394/>
- Li Y, Zhang B, Zhou Y, Wang D, et al. Gut Microbiota Changes and Their Relationship with Inflammation in Patients with Acute and Chronic Insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2020; 12: 895–905. Available from: <https://doi.org/10.2147/NSS.S271927>.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res*. 1989; 28: 193–213.
- Mitra S, Forster-Fromme K, Damms-Machado A, et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2013; 14 (5): 16.
- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010; 7 (5): 335–36. DOI: 10.1038/nmeth.f.303.

19. DeSantis, TZ, Hugenholtz P, Larsen N. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72: 5069–72.
20. Ritar J, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database. *BMC Genomics.* 2015; 16 (1): 1056. DOI: 10.1186/s12864-015-2265-y.
21. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12 (8): 453–66. DOI: 10.1038/nrn3071.
22. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. «I am I and my bacterial circumstances»: linking gut microbiome, neurodevelopment, and depression. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 153. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00153.
23. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci.* 2017; 40: 21–49. DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031347.
24. Liu B, Lin W, Chen S, et al. Gut Microbiota as a subjective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1770. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01770.
25. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology.* 2013; 145 (2): 396–406. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.056.
26. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw.* 2014; 14 (6): 277–88. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277.
27. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2012; 7: 887–902. DOI: 10.2217/fmb.12.61.
28. Chen CQ, Fichna J, Bashashati M, Li YY, Storr M. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 3888–98. DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3888.
29. Park YS, Kim SH, Park JW, et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. *Intest Res.* 2020; 18 (3): 325–36. DOI: 10.5217/ir.2019.00093.
30. Zielinski MR, Kim Y, Karpova SA, McCarley RW, Strecker RE, Gerashchenko D. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neurosci Lett.* 2014; 580: 27–31. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.04.
31. Patel SR, Zhu X, Storer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009; 32 (2): 200–4. DOI: 10.1093/sleep/32.2.200.
32. Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, et al. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63 (10): 1566–77. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303786.
33. Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 2015; 9 (9): 1979–90. DOI: 10.1038/ismej.2015.11.
1. Mai E, Buysse DJ. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep Med Clin.* 2008; 3 (2): 167–174. DOI: 10.1016/j.jsmc.2008.02.001.
2. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002; 6 (2): 97–111. DOI: 10.1053/smr.2002.0186.
3. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015; 147: 1179–1192. DOI: 10.1378/chest.14-1617.
4. Rodenbeck A, Hajak G. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris).* 2001; 157 (11 Pt 2): S57–61.
5. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64 (4): 517–26. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x.
6. Hurtado-Alvarado G, Dominguez-Salazar E, Pavon L, Velazquez-Moctezuma J, Gomez-Gonzalez B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res.* 2016; 2016 (4576012): 1–15. DOI: 10.1155/2016/4576012.
7. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13 (10): 701–712. DOI: 10.1038/nrn3346.
8. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4 (6): 478–85. DOI: 10.1038/nri1373.
9. Thaiss CA, Levy M, Korem T. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell.* 2016; 167 (6): 1495–510.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.003.
10. Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP Jr, Dawson D. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 3–9. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.009.
11. Jackson ML, Butt H, Ball M, Lewis DP, Bruck D. Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Sleep Sci.* 2015; 8 (3): 124–33. DOI: 10.1016/j.slsci.2015.10.001.
12. Poroyko V, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 35405. DOI: 10.1038/srep35405.
13. Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE.* 2019; 14 (10): e0222394. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>.
14. Li Y, Zhang B, Zhou Y, Wang D, et al. Gut Microbiota Changes and Their Relationship with Inflammation in Patients with Acute and Chronic Insomnia. *Nat Sci Sleep.* 2020; 12: 895–905. Available from: <https://doi.org/10.2147/NSS.S271927>.
15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
16. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res.* 1989; 28: 193–213.
17. Mitra S, Forster-Fromme K, Damms-Machado A, et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics.* 2013; 14 (5): 16.
18. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods.* 2010; 7 (5): 335–36. DOI: 10.1038/nmeth.f.303.
19. DeSantis, TZ, Hugenholtz P, Larsen N. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72: 5069–72.
20. Ritar J, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database. *BMC Genomics.* 2015; 16 (1): 1056. DOI: 10.1186/s12864-015-2265-y.
21. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12 (8): 453–66. DOI: 10.1038/nrn3071.
22. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. «I am I and my bacterial circumstances»: linking gut microbiome, neurodevelopment, and depression. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 153. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00153.
23. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci.* 2017; 40: 21–49. DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031347.
24. Liu B, Lin W, Chen S, et al. Gut Microbiota as a subjective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1770. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01770.
25. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells

- to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology*. 2013; 145 (2): 396–406. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.056.
26. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw*. 2014; 14 (6): 277–88. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277.
 27. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012; 7: 887–902. DOI: 10.2217/fmb.12.61.
 28. Chen CQ, Fichna J, Bashashati M, Li YY, Storr M. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 3888–98. DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3888.
 29. Park YS, Kim SH, Park JW, et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. *Intest Res*. 2020; 18 (3): 325–36. DOI: 10.5217/ir.2019.00093.
 30. Zielinski MR, Kim Y, Karpova SA, McCarley RW, Strecker RE, Gerashchenko D. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neurosci Lett*. 2014; 580: 27–31. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.04.
 31. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*. 2009; 32 (2): 200–4. DOI: 10.1093/sleep/32.2.200.
 32. Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, et al. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut*. 2014; 63 (10): 1566–77. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303786.
 33. Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*. 2015; 9 (9): 1979–90. DOI: 10.1038/ismej.2015.11.

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА СИСТЕМУ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД»

Н. В. Низяева, Н. А. Ломова , Е. Л. Долгополова, У. Л. Петрова, Т. Э. Карапетян, Р. Г. Шмаков, В. Е. Франкевич

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

Нарушение развития плаценты на ранних сроках беременности, ассоциированное с системным поражением эндотелия сосудов при COVID-19, может привести к ряду осложнений. Целью исследования было выявить гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности ткани плаценты у беременных женщин с COVID-19 на разных сроках гестации и изучить их роль в патогенетических механизмах болезни в системе «мать–плацента–плод». Исследовали две группы беременных: основную из 66 пациенток с COVID-19 и группу сравнения из 40 женщин без признаков вирусной инфекции. Выполняли макроскопическое, микроскопическое и ИГХ-исследования образцов плацент. Проведен анализ клинико-анамнестических характеристик пациенток с COVID-19 с учетом тяжести течения заболевания, родоразрешения и перинатальных исходов. При ИГХ-окрашивании первичными антителами у пациенток с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 повышена экспрессия в структурах плаценты провоспалительных факторов (TNF α , IL8) и снижен уровень противовоспалительных (IL4) ($p < 0,05$). В образцах плацент женщин основной группы детектирована перестройка ворсинчатого дерева с развитием субклинической плацентарной недостаточности, в ряде случаев декомпенсированной в родах, с развитием клинической картины острой гипоксии плода. У матерей с COVID-19 следует выбирать акушерскую тактику индивидуально с учетом факторов риска и проведением в родах непрерывной кардиотографии. Целесообразно проводить ИГХ-исследование плаценты родильниц с COVID-19 для уточнения тактики ведения новорожденного и прогноза возможных неонатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, плацента, COVID-19, плод, хроническая гипоксия, плацентарная недостаточность, провоспалительный ответ

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ грант рег. № 20-04-60093.

Благодарности: фельдшеру-лаборанту 2-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова В. А. Синицыной; с. н. с. лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова А. В. Бугровой.

Вклад авторов: Н. В. Низяева — проведение патоморфологического и ИГХ-исследований, систематический анализ, написание рукописи; Н. А. Ломова — анализ клинических данных, систематический анализ, написание рукописи; Е. Л. Долгополова — сбор и подготовка биологических сред в условиях «красной зоны», статистический анализ результатов; У. Л. Петрова — сбор и подготовка биологических сред в условиях «красной зоны»; Т. Э. Карапетян — анализ клинических данных; Р. Г. Шмаков — анализ клинических данных в условиях «красной зоны», систематический анализ, редактирование рукописи; В. Е. Франкевич — подготовка исследования, систематический анализ.

Соблюдение этических стандартов: все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании; исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации (ICF), Стандартов надлежащей клинической практики (GCP), ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.

 **Для корреспонденции:** Наталья Анатольевна Ломова
ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997; natasha-lomova@yandex.ru

Статья получена: 14.04.2021 **Статья принята к печати:** 25.04.2021 **Опубликована онлайн:** 29.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.020

THE IMPACT OF THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM

Nizyaeva NV, Lomova NA , Dolgoplova EL, Petrova UL, Karapetyan TE, Shmakov RG, Frankevich VE

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Impaired placental development during early pregnancy associated with systemic damage to the vascular endothelium in patients with COVID-19 may result in a number of complications. The study was aimed to reveal histological and immunohistochemical (IHC) features of placental tissue in pregnant women with COVID-19 at different stages of gestation, and to examine the contribution of those to pathogenesis of the disease involving mother-placenta-fetus system. The following two groups of pregnant women were studied: index group of 66 patients with COVID-19, and comparison group of 40 women with no symptoms of viral infection. Macroscopic and microscopic examination, and the IHC analysis of placental samples were carried out. Clinical and anamnestic characteristics of patients with COVID-19 were analyzed taking into account disease severity, delivery route and perinatal outcome. ICH staining using primary antibody revealed elevated expression of proinflammatory factors (TNF α , IL8) and reduced level of anti-inflammatory factors (IL4) in placental structures of patients with moderate and severe COVID-19 ($p < 0.05$). The villous tree rearrangement and the development of subclinical placental insufficiency, which could in some cases be decompensated during labor, resulting in clinical manifestations of acute fetal hypoxia were detected in the placental samples obtained from the index group patients. The obstetrical tactics for mothers with COVID-19 should be decided individually based on the risk factors; continuous cardiotocography should be used during labor. It may be appropriate to conduct IHC analysis of placenta in puerperant women with COVID-19 in order to fine-tune the tactics of neonatal management and to predict possible neonatal complications.


Keywords: pregnancy, placenta, COVID-19, fetus, chronic hypoxia, placental insufficiency, proinflammatory response

Funding: the study was supported by RFBR grant № 20-04-60093.

Acknowledgements: here we would like to thank Sinitsina VA, medical laboratory assistant of the 2nd Anatomical Pathology Department of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, and Bugrova AV, senior research scientist of the Laboratory for Proteomics and Metabolomics of Human Reproduction of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Author contribution: Nizyaeva NV — pathomorphological study and IHC analysis, systematic analysis, manuscript writing; Lomova NA — analysis of clinical data, systematic analysis, manuscript writing; Dolgoplova EL — collection and preparation of biological matrix samples in the red zone, statistical analysis of the results; Petrova UL — collection and preparation of biological matrix samples in the red zone; Karapetyan TE — analysis of clinical data; Shmakov RG — analysis of clinical data in the red zone, systematic analysis, manuscript editing; Frankevich VE — preparation of the study, systematic analysis.

Compliance with ethical standards: all patients submitted the informed consent to participate in the study; the study met the requirements of the Declaration of Helsinki, International Conference on Harmonization (ICF), Good Clinical Practice (GCP), and Federal Law No. 323-FZ "On the Basics of Protecting Citizens' Health in the Russian Federation" of November 21, 2011.

 **Correspondence should be addressed:** Natalia A. Lomova
Oparina, 4, Moscow, 117997; natasha-lomova@yandex.ru

Received: 14.04.2021 **Accepted:** 25.04.2021 **Published online:** 29.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.020

Исследователи всего мира активно изучают вирус SARS-CoV-2 и связанное с ним заболевание COVID-19. Особую важность эти работы имеют для когорты беременных женщин, так как несут безотлагательный характер, и новые сведения о COVID-19 смогут уже сегодня помочь здоровью будущего поколения. На сегодняшний день нет достоверных данных об увеличении частоты акушерских патологий, как и информации о возможной перинатальной передаче вируса SARS-CoV-2. Показана вероятная связь COVID-19 у беременной/роженицы с развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [1, 2]. Согласно исследованию ученых из Цюриха, COVID-19 вызывает системное воспаление сосудов легких (васкулит) с поражением многих органов и систем без видимой связи с пневмонией. Воспаление затрагивает эндотелий — внутреннюю выстилку кровеносных сосудов различных органов [3]. Нарушение развития плаценты на ранних сроках беременности, ассоциированное с системным поражением эндотелия сосудов при COVID-19, может привести к формированию плацентарного оксидативного стресса и ряду осложнений [4, 5]. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что синдром системного воспалительного ответа (ССВО) у беременных при COVID-19 объединяет многие патогенетические механизмы, приводящие к активации процессов воспаления и изменению иммунного ответа. Понимание патофизиологических механизмов ССВО при COVID-19, задействованных в системе «мать–плацента–плод», способствует совершенствованию методов диагностики и подбору патогенетически обоснованной терапии ряда акушерских осложнений [5, 6].

Целью исследования было выявить гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности ткани плаценты беременных женщин с COVID-19 на разных сроках гестации и изучить связь данных нарушений с патогенетическими механизмами болезни в системе «мать–плацента–плод».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с марта по май 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова на базе 1-го инфекционного отделения была создана «красная зона», где проходили лечение и обследование пациенты с диагнозом COVID-19, в том числе беременные женщины. Подготовлено 190 коек для лечения пациентов с COVID-19 и 60 коек акушерского профиля. Биологические материалы (венозная материнская кровь, пуповинная кровь, амниотическая жидкость, ткань плаценты) были переданы на хранение в сертифицированный биобанк Центра. В основную группу вошли беременные женщины с наличием верифицированного диагноза COVID-19. Средний возраст пациенток составил $(30,3 \pm 6,25)$ года. Включение в группу происходило по мере обращения. Для решения поставленных задач было проведено клинко-лабораторное исследование и ведение беременности у 66 женщин с COVID-19 (плацентарная ткань исследована в 42 случаях, окончившихся родоразрешением, и одном случае с летальным исходом) и 40 беременных группы сравнения, не имеющих клинических и лабораторных признаков вирусной инфекции.

Критерии включения: в I группу — наличие COVID-19, установленного по данным молекулярно-генетического обследования (ПЦР); во II группу — отсутствие COVID-19

по данным клинического обследования, результатам ПЦР-исследования. Критерии исключения: многоплодная беременность.

Были выполнены макроскопическое и микроскопическое исследования 42 образцов плаценты от родильниц с COVID-19, одной плаценты от пациентки с летальным исходом и 40 плацент условно здоровых родильниц из группы сравнения. В качестве дополнительной группы сравнения и для исключения форм заболевания, перенесенных в стертой форме, были взяты парафиновые блоки образцов плацент женщин с неосложненной беременностью, родоразрешенных в 2017–2018 гг. На серийных парафиновых срезах проводили гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и ИГХ-исследование. В 10%-м формалине (pH 7,4) на парафиновых срезах толщиной 4 мкм с помощью иммуноштейнера закрытого типа Ventana (Roche; Великобритания) с закрытым набором для детекции проводили ИГХ-анализ. Протокол автоматизированного окрашивания образцов включал все этапы стандартной ИГХ-процедуры. Система визуализации — Ultra View Universal DAB, Detection Kit («Вентана Медикал Системс, Инк.»; США). Для выявления вирусных частиц в ткани плаценты использовали первичные моноклональные антитела SARS-CoV-2 nucleoprotein antibody (N-белок (NP), clon 1518 (1:1000); Bialexa, Россия). Наиболее важным был вопрос контроля оценки экспрессии NP к вирусу SARS-CoV-2. Предварительно антитела к SARS-CoV-2 проверяли методом иммуноблоттинга с использованием рекомбинантного белка. Путем морфометрии оценивали степень повреждения мембран CLT ворсинчатого дерева. Оценку проводили при помощи системы анализа изображения NIS-Element AR3 (Nikon; Чехия) на базе микроскопа Nikon ECLIPSE 80i. Статистическую обработку полученных данных осуществляли в пакете программ «SPSS Statistics for Windows v. 21».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа клинко-анамнестических характеристик пациенток с COVID-19 получены следующие данные: средний возраст пациенток составил $(30,3 \pm 6,25)$ года, средний индекс массы тела — $(27,1 \pm 4,6)$ кг / м², средняя продолжительность заболевания — 17,6 (6–34) дня, длительность госпитализации — 14,9 (4–30) дней. Отрицательные результаты ПЦР-теста, подтверждающие отсутствие вируса SARS-CoV-2 в слизистой ротоглотки, диагностировали в среднем через 15,6 (6–31) дня. Основными клиническими симптомами, выявляемыми у пациенток, были потеря обоняния (34,9%), гипертермия (33,3%) и кашель (51,5%). Бессимптомное течение COVID-19 зарегистрировано в 15 (22,7%) случаях. Легкое, среднее и тяжелое течение заболевания отмечено в 25 (38%), 20 (30,2%) и 6 (9,1%) случаях соответственно.

Все беременные получали низкомолекулярный гепарин и интерферон альфа-2b. Противомикробные препараты включали амоксициллин / клавулановую кислоту (46%) и макролиды (28%). В тяжелых случаях заболевания антибиотиками выбора были карбапенемы. Дополнительная оксигенация потребовалась в шести случаях (9%), из них в четырех (6%) случаях ее проводили в отделении интенсивной терапии и в двух (3%) — во время искусственной вентиляции легких. Назначали также кортикостероиды (дексаметазон 12 мг / сут. в течение 3–4 дней) и иммуноглобулиновую терапию (0,5 г / кг в течение 3–4 дней). Один случай материнской смерти от

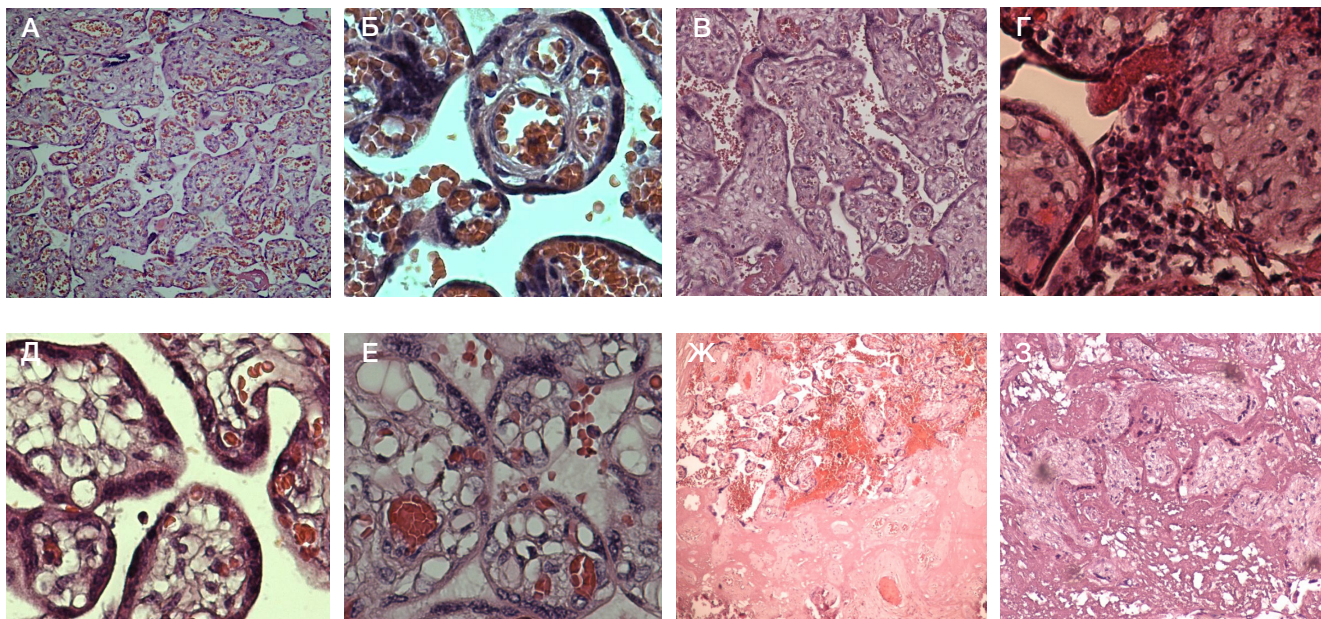


Рис. 1. Гистологические изменения ворсинчатого дерева плаценты у женщин, страдающих новой коронавирусной инфекцией. **А.** Плацента при неосложненной беременности, число сосудов в одной терминальной ворсине 3–7; $\times 40$. **Б.** Плацента при неосложненной беременности, число сосудов на одной терминальной ворсине 3–7; $\times 400$. **В.** Плацента пациенток с COVID-19; повышение количества депозитов плодного фибриноида; $\times 100$. **Г.** Плацента пациенток с COVID-19; очаговые скопления клеток воспалительного ряда (макрофагов, лимфоцитов с примесью плазматических и единичных нейтрофилов); $\times 400$. **Д.** Плацента пациенток с COVID-19; ангиогенез с преобладанием ветвления сосудов: увеличение числа капилляров в одной ворсине более 10 с уменьшением диаметра сосудов; обращает на себя внимание сохранение целостности мембран СЛТ. **Е.** Плацента пациенток с COVID-19; ангиогенез с преобладанием ветвления сосудов: увеличение числа капилляров в одной ворсине более 10 с уменьшением диаметра сосудов. **Ж.** Плацента пациенток с COVID-19; множественные инфаркты и кровоизлияния плацент, полученных от женщин, заболевших COVID-19. **З.** Плацента пациенток с COVID-19

тромбоэмболии легочной артерии и прогрессирования синдрома полиорганной дисфункции на фоне тяжелого гематологического заболевания произошел на 33-и сутки после госпитализации пациентки. Самопроизвольный выкидыш произошел на 21–22-й неделе беременности. Роды и прерывание беременности произошли в 42 (63,6%) и 20 (30,3%) случаях соответственно, самопроизвольные выкидыши — в четырех случаях (6,1%) из 66. Родоразрешение выполнено у 42 женщин, из которых восемь преждевременных (19%) и 34 доношенных (81%) родов. Кесарево сечение проведено в 17 (40,5%) случаях, вакуум-экстракция в связи с дистрессом плода — в двух (4,8%) случаях, нормальные роды через естественные родовые пути — в 23 случаях (54,7%). Средний вес при рождении составил 3283 ± 477 г, средняя длина — $52 \pm 2,75$ см. Новорожденные были оценены по шкале Апгар на первой минуте ($7,8 \pm 0,6$) и пятой минуте ($8,7 \pm 0,5$). Случаев COVID-19 у новорожденных не зарегистрировано. Новорожденные сразу после рождения были изолированы от их матерей, пока мать не получила два отрицательных результата теста на SARS-CoV-2. После получения отрицательных результатов ПЦР женщины возобновляли кормление грудью. Все новорожденные были протестированы на SARS-CoV-2 сразу после рождения, а также на третий и 10-й дни после рождения. Все новорожденные получили отрицательные результаты анализов, которые могут свидетельствовать об отсутствии вертикальной передачи инфекции.

Образцы ткани плаценты от 42 пациенток, родоразрешенных в «красной зоне», одной пациентки с летальным исходом и 40 условно здоровых пациенток группы сравнения были направлены для дальнейшего гистологического и ИГХ-исследований в патологоанатомическое отделение. При гистологическом исследовании у пациенток с COVID-19 было зафиксировано меньшее, чем следовало ожидать, число воспалительных

заболеваний плаценты (пуповины, плодных оболочек и ворсинчатого дерева) (менее 10%). При этом преобладали очаговые формы виллитов (поражения >3 полей зрения из 10 при 200-кратном увеличении микроскопа), которые выявлялись только при ИГХ-окрашивании с антителами к CD4 (маркер лимфоцитов и макрофагов) (рис. 1А–Е и 2А–Г). При углубленном анализе сочетанных изменений плаценты у пациенток основной группы были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$), которые проявлялись преобладанием гиперкапилляризации терминальных ворсин (средней и тяжелой степени) или патологической незрелости ворсинчатого дерева (см. рис. 1А–Е). Гистологическая картина ворсинчатого дерева у пациенток с COVID-19 соответствовала разветвленному ангиогенезу (ангиогенезу с преобладанием ветвления сосудов) (23 и 32 балла по шкале Berniske, Kaufman, 2006) умеренной и выраженной и степени, что свидетельствует о вовлечении компенсаторных механизмов и чаще характерно для внутриутробной гипоксии. Число инфарктов ворсинчатого дерева в группе пациенток, заболевших новой коронавирусной инфекцией, было значимо выше и в основном связано с тяжелыми формами ($p < 0,05$) (см. рис. 1А–Е). Число межворсинчатых кровоизлияний и тромбов в просвете сосудов имело тенденцию к повышению (см. рис. 1А–Е). В плаценте женщины, страдавшей лейкозом (случай с летальным исходом), было поражено до 90% ворсинчатого дерева среди полей инфарктов, множественных кровоизлияний и гематом (субамниотические, межворсинчатые, ретрохориальные), депозитов массивных отложений плодного фибриноида, среди которых различались только единичные ворсины, часть из них — с дистрофическими изменениями (см. рис. 1А–Е). Наряду с этим у пациенток с COVID-19, дети которых родились здоровыми, при анализе ворсинчатого дерева плаценты и степени повреждения СЛТ ворсин отмечено сохранение мембран СЛТ и отсутствие слущивания

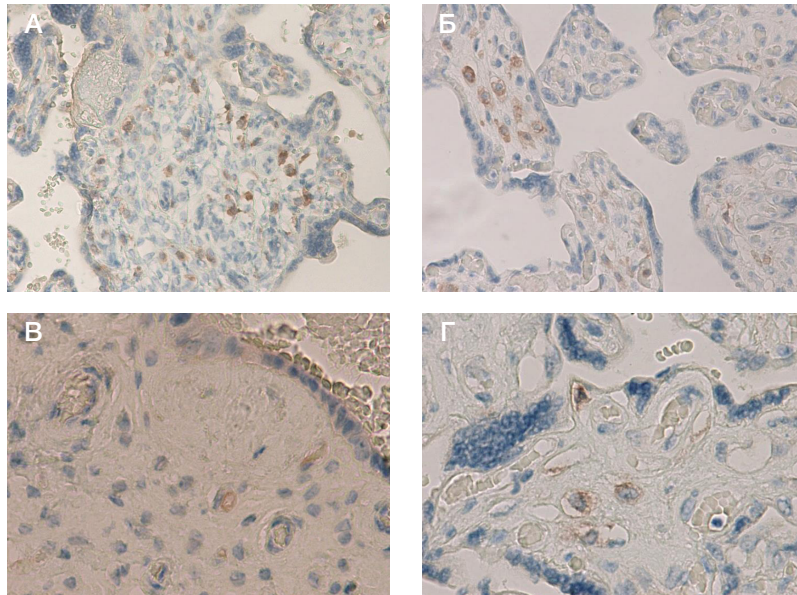


Рис. 2. Экспрессия CD4 в ткани плаценты пациенток с COVID-19 и в группе сравнения. **А.** Очаговое повышение количества CD4⁺ макрофагов и лимфоцитов в строме ворсин у пациенток с COVID-19; $\times 200$. **Б.** Очаговое повышение количества CD4⁺ макрофагов и лимфоцитов в строме ворсин у пациенток с COVID-19; $\times 200$. **В.** Очаговое повышение количества CD4⁺ макрофагов и лимфоцитов в строме ворсин у пациенток с COVID-19; $\times 400$. **Г.** CD4⁺ макрофаги в строме ворсин при неосложненной беременности; $\times 400$

клеток с поверхности ворсины. На наш взгляд, имеет ключевое значение тот факт, что у женщин с COVID-19 степень повреждения трофобласта была менее 10%, т. е. соответствует нормальным показателям [7] и при попадании в материнский кровоток разрушенные компартменты трофобласта не инициируют запуск системного воспалительного ответа матери, имеющего место при преэклампсии. При оценке результатов ИГХ-исследования с первичными антителами к N-белку SARS-CoV-2 обращало внимание отсутствие окрашивания большинства ворсин плаценты у женщин, страдающих легкими формами. У женщин со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания выявлено очаговое окрашивание мембраны

и цитоплазмы отдельных ворсин СЦТ, синцитиальных узелков, мелких участков базальной мембраны, эндотелия отдельных сосудов ворсин, макрофагов (рис. 3А–Е). В плодных оболочках и пуповине вирусных частиц обнаружено не было. Напротив, у пациентки, страдавшей лейкозом (случай с летальным исходом), среди полей инфарктов и кровоизлияний различались единичные ворсины с положительным окрашиванием антителами к вирусу (рис. 3; *темно-окрашенные участки*). Положительно окрашенные участки соответствовали контуру СЦТ ворсин, часть ворсин были дистрофически изменены и замурованы в плодный фибриноид (см. рис. 3А–Е). Таким образом, плодный фибриноид, образующийся в месте

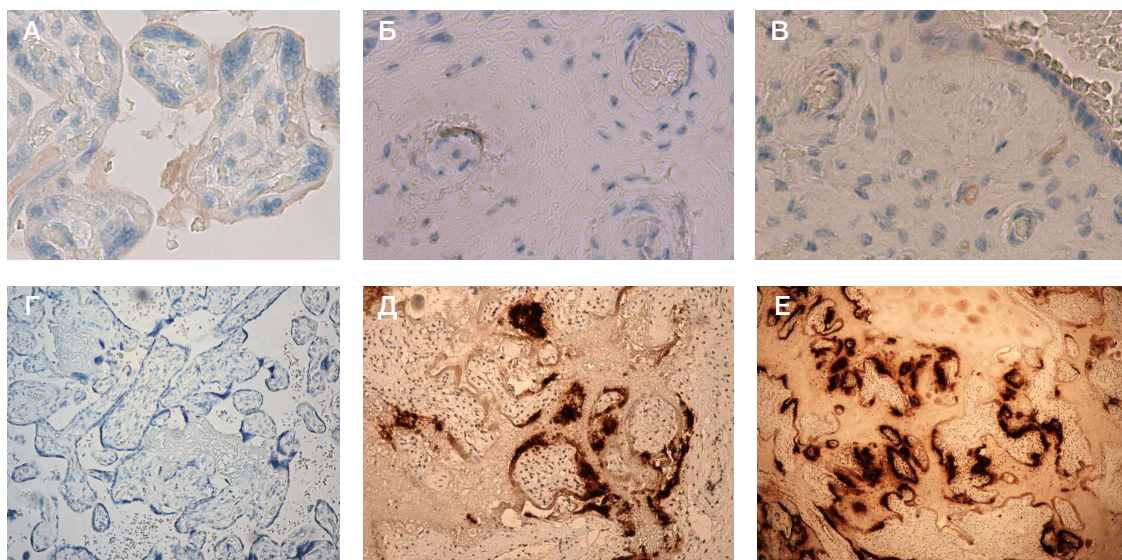


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к SARS-CoV-2 в ткани плаценты. **А.** Слабое окрашивание мембраны СЦТ и плодного фибриноида в плаценте пациенток с COVID-19, обращает на себя внимание целостность мембраны СЦТ, $\times 200$. **Б.** Очаговое слабое окрашивание эндотелия отдельных сосудов ворсин; $\times 400$. **В.** Слабое окрашивание мембраны СЦТ и плодного фибриноида в плаценте пациенток, заболевших COVID-19; обращает на себя внимание целостность мембраны СЦТ, $\times 200$; очаговое слабое окрашивание эндотелия отдельных сосудов ворсин; $\times 400$. **Г.** Негативное окрашивание. Плацента женщины, не болевшей COVID-19; $\times 100$. **Д.** Выраженное положительное окрашивание скоплений вирусных частиц по периметру дистрофически измененной ворсины. Плацента женщины, страдавшей острым лейкозом, умершей от COVID-19. Плод погиб на 20-й неделе внутриутробно от плацентарной недостаточности. Определяются окрашенные клетки воспалительного ряда: лимфоциты, макрофаги; $\times 100$. **Е.** Выраженное положительное окрашивание скоплений вирусных частиц по периметру дистрофически измененной ворсины. Плацента женщины, страдавшей острым лейкозом, умершей от COVID-19. Плод погиб на 20-й неделе внутриутробно от плацентарной недостаточности; $\times 40$

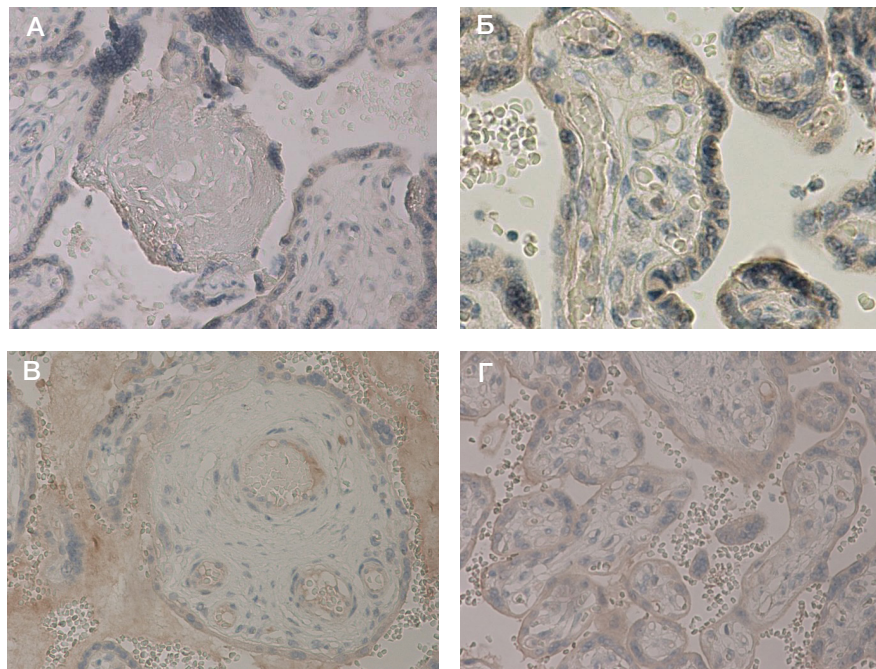


Рис. 4. Экспрессия $TNF\alpha$ в ткани плаценты пациенток с COVID-19 и в группе сравнения. **А.** Экспрессия $TNF\alpha$ в структурах плаценты при неосложненной беременности, присутствует слабое окрашивание мембраны и цитотплазмы СЦТ, а также эндотелия сосудов; плодный фибриноид не окрашен; $\times 100$. **Б.** Экспрессия $TNF\alpha$ в структурах плаценты при неосложненной беременности, присутствует слабое окрашивание мембраны и цитотплазмы СЦТ, а также эндотелия сосудов; плодный фибриноид не окрашен; $\times 200$. **В.** Экспрессия $TNF\alpha$ в структурах плаценты у женщин с COVID-19. Присутствует слабое окрашивание в эндотелии сосудов; плодный фибриноид положительно окрашен; $\times 200$. **Г.** Экспрессия $TNF\alpha$ в структурах плаценты у женщин с COVID-19. Присутствует слабое окрашивание в эндотелии сосудов (рис. В); а также в мембране и цитоплазме СЦТ и синцитильных узелках (рис. Г); плодный фибриноид положительно окрашен (рис. В); $\times 200$

повреждения ворсинчатого дерева преимущественно из коагулированных белков плазмы, функциональная роль которого заключается в разобщении материнского и фетального кровотока при повреждении плаценты, при попадании вирусных частиц в межворсинчатое пространство стремится локализовать и инактивировать

вирусные частицы, чтобы они не попали в кровоток плода. В сосудах плацент пациенток с COVID-19, дети которых родились здоровыми, отсутствовали васкулиты и периваскулиты, что противоречит данным о поражении легких и других внутренних органов в результате гранулематозного поражения, о которых писали ряд

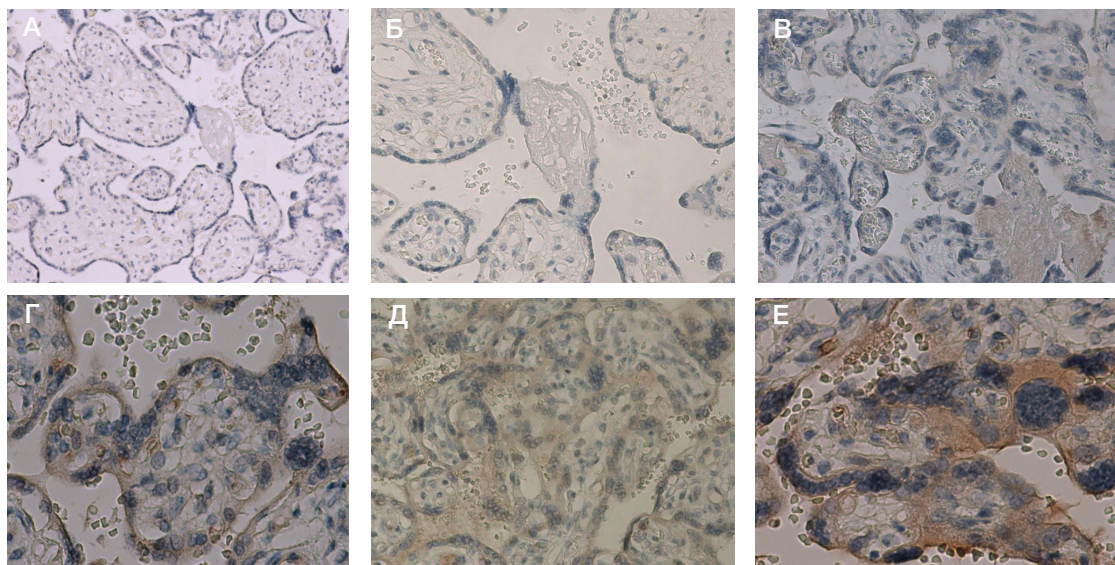


Рис. 5. Экспрессия IL8 в ткани плаценты пациенток с COVID-19 и в группе сравнения. **А.** Экспрессия IL8 в структурах плаценты при неосложненной беременности, присутствует слабое окрашивание мембраны и цитотплазмы СЦТ, а также эндотелия сосудов; плодный фибриноид не окрашен; $\times 100$. **Б.** Экспрессия IL8 в структурах плаценты при неосложненной беременности, присутствует слабое окрашивание мембраны и цитотплазмы СЦТ, а также эндотелия сосудов; плодный фибриноид не окрашен; $\times 200$. **В.** Экспрессия IL8 в структурах плаценты у женщин с COVID-19; экспрессия IL8 при легком течении заболевания: присутствует слабое окрашивание преимущественно в мембране и цитоплазме СЦТ; плодный фибриноид слабо окрашен; $\times 100$. **Г.** Экспрессия IL8 в структурах плаценты у женщин с COVID-19; экспрессия IL8 при среднетяжелом течении заболевания: более выраженное окрашивание в структурах плаценты, преимущественно в СЦТ; плодный фибриноид интенсивно окрашен; некоторые ворсины замурованы в плодный фибриноид; $\times 400$. **Д.** Экспрессия IL8 в структурах плаценты у женщин с COVID-19; экспрессия IL8 при среднетяжелом течении заболевания: более выраженное окрашивание в структурах плаценты, преимущественно в СЦТ; плодный фибриноид интенсивно окрашен; некоторые ворсины замурованы в плодный фибриноид; $\times 200$. **Е.** Экспрессия IL8 при среднетяжелом течении заболевания: более выраженное окрашивание в структурах плаценты, преимущественно в СЦТ; плодный фибриноид интенсивно окрашен; некоторые ворсины замурованы в плодный фибриноид

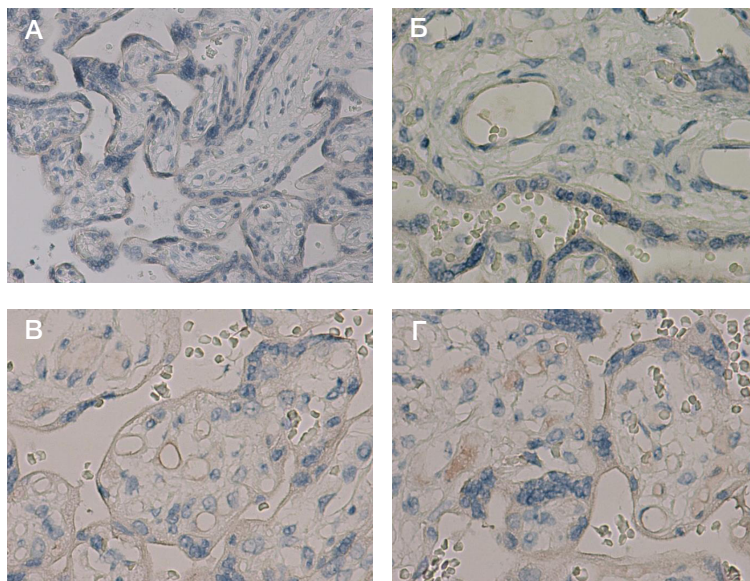


Рис. 6. Экспрессия противовоспалительного медиатора IL4 в ворсинах плаценты у пациенток с COVID-19 и в группе сравнения. **А.** Экспрессия IL4 в структурах плаценты при неосложненной беременности; присутствует слабое окрашивание в СЦТ и эндотелии сосудов ворсин; $\times 100$. **Б.** Экспрессия IL4 в структурах плаценты при неосложненной беременности; присутствует слабое окрашивание в СЦТ и эндотелии сосудов ворсин; $\times 400$. **В.** Экспрессия IL4 в структурах плаценты у женщин с COVID-19: имеет место снижение окрашивания. **Г.** Экспрессия IL4 в структурах плаценты у женщин с COVID-19: имеет место снижение окрашивания

исследователей [8, 9]. При ИГХ-окрашивании первичными антителами к $\text{TNF}\alpha$ в основной группе было отмечено умеренное мембранное и цитоплазматическое окрашивание цито- и синцитиотрофобласта, цитоплазмы макрофагов и лимфоцитов, эпителия, а также синцитиальных узелков, являющихся зонами пролиферации трофобласта, вневорсинчатого цитотрофобласта и децидуальных клеток. Выраженное окрашивание было отмечено в межворсинчатом плодном фибриноиде (рис. 4А–Г), что указывает на высокий уровень провоспалительных маркеров в плазме крови, по сравнению с плацентой. При оценке IL8 присутствовало более выраженное окрашивание в указанных структурах, прежде всего в СЦТ (рис. 5А–Е). Как известно, СЦТ образует гемоплацентарный барьер, создающий основную преграду для внедрения вируса. Экспрессия противовоспалительного цитокина IL4 была снижена в плаценте пациенток основной группы, страдающих COVID-19 (рис. 6А–Г).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции наблюдается повышение синтеза провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов. Наиболее выраженное окрашивание имело место в депозитах плодного фибриноида. Следует отметить, что структуры плаценты, а не только клетки иммунной системы могут вырабатывать про- и противовоспалительные цитокины, в том числе при связывании с рецепторами врожденного иммунитета. Особо следует отметить, что если уровень провоспалительных маркеров был повышен в 5–10 раз в плазме («цитокиновый шторм»), то уровень их в плаценте был сопоставим с неосложненной беременностью. Наряду с этим, у пациенток с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 отмечалось повышение экспрессии в структурах плаценты провоспалительных факторов ($\text{TNF}\alpha$, IL8) и снижение противовоспалительных (IL4).

Одна из важных причин нарушения кровотока в пуповине — формирование тромбов и сгустков в сосудах пуповины и хориона, или плодовая тромбоэмболическая

васкулопатия [10, 11]. Гиперкапилляризация терминальных ворсин является компенсаторным механизмом при гипоксии, что связывают с повышением ангиогенных факторов, в том числе VEGF, способствующих росту новых сосудов. При наличии гиперкапилляризации терминальных ворсин выраженной степени (32–33 балла по шкале) [12] происходит перестройка ангиогенеза, что обуславливает замедление микроциркуляции и фетоплацентарного кровотока, ввиду этого агрегация тромбоцитов в просвете капилляров повышается, образуются микротромбы. Усиление этих процессов приводит к очаговому фиброзу стромы ворсин, и изменения, которые первоначально были направлены на компенсацию негативного влияния гипоксии, способствуют постепенному переходу в стадию декомпенсации. В нашем исследовании у пациенток основной группы умеренная и тяжелая степень гиперкапилляризации терминальных мембран встречалась значительно чаще, чем в группе сравнения. В результате исследования в основной группе по сравнению с контрольной нами отмечены более высокий процент инфарктов, наличие тромбозов хориальных сосудов, межворсинчатых и субамниотических гематом. Кроме механических факторов, причиной образования тромбов является нарушение реологических свойств крови с замедлением кровотока по сосудам, уменьшение диаметра сосудов, а также нарушения в системе свертывания крови — все это характерно для новой коронавирусной инфекции. Морфологические особенности состояния плаценты указывают на то, что острая гипоксия плода в родах развивалась в тех наблюдениях, когда в течение беременности в системе «мать–плацента–плод» имела место хроническая кислородная недостаточность или воздействовал другой повреждающий фактор [13, 14]. В результате происходила перестройка ворсинчатого дерева и развивалась субклиническая плацентарная недостаточность. Воздействие дополнительных триггерных факторов в родах (сократительная активность матки, сдавление пуповины и др.) вызывало декомпенсацию с развитием клинической картины острой гипоксии плода.

При оценке данных ИГХ-исследования не было отмечено значимого повышения провоспалительных маркеров на фоне снижения противовоспалительных при тяжелой и среднетяжелой инфекции.

ВЫВОДЫ

В связи с достижениями иммунологии и расширением представлений о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета в последнее десятилетие все больший интерес вызывает изучение индивидуальных различий иммунного ответа при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Наиболее продуктивны в этом плане исследования различий реакции иммунной системы у особей с преобладанием Th1 или Th2-типа иммунного ответа, который во многом определяет клинико-морфологические и иммунологические особенности воспалительного процесса. Таким образом, беременность можно рассматривать как фактор, способствующий более благоприятному течению COVID-19. Выявленный в нашем исследовании более высокий процент гипоксии в родах может быть связан с нарушениями в системе свертывания крови и быть следствием более высокого процента тромбозов хориальных сосудов, наличия межворсинчатых

и субамниотических, ретрохориальных гематом, а также инфарктов ворсинчатого дерева. Плацента представляет собой «подушку безопасности» для плода, и при отсутствии повреждения гемоплацентарного барьера плод защищен от COVID-19. Однако в определенных условиях при «прорыве» гемоплацентарного барьера новая коронавирусная инфекция может быть опасна для плода, вызывая изменения по типу «цитокинового шторма». Плацента максимально снижет нагрузку на плод. Подавляющее большинство детей рождается здоровыми и уровень провоспалительных цитокинов в плаценте сопоставим с его уровнем в группе сравнения. Неповрежденная плацента и гемоплацентарный барьер защищают будущего ребенка от инфекции, а влияние на развитие ребенка минимально. Учитывая более высокий процент гипоксии в родах у детей от матерей, заболевших COVID-19, следует выбирать акушерскую тактику индивидуально с учетом факторов риска и проведением в родах непрерывной кардиотокографии плода. Целесообразно выполнять ИГХ-исследование образцов плаценты родильниц с подозрением на перенесенную новую коронавирусную инфекцию, с первичными антителами к вирусу Sars-CoV-2, для уточнения тактики ведения новорожденного и прогноза возможных неонатальных осложнений.

Литература

1. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.
2. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* 2020; DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
4. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222 (6): 521–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
5. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020; 12 (2): 194. DOI: 10.3390/v12020194.
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395 (10226): 809–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
7. Баев О. Р., Карапетян А. О., Низяева Н. В., Садекова А. А., Красный А. М. Содержание внеклеточной ДНК плода в материнской крови и экспрессия ДНК-распознающих ZBP-1 рецепторов в структурах плаценты при преэклампсии и преждевременных родах. 2019; 3: 179–84.
8. Becker RC, et al. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2020; 50 (3): 499–511. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4>.
9. Hosier H, Farhadian SF, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. 2020; *J Clin Invest.* 2020; 130 (9): 4947–53. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI139569>.
10. Issa AH, Jaber BMS. Evaluation of predictive ability for the indicator of natal cord coils of the pregnant women. *World J Pharm Res.* 2019; 8 (5): 197–208.
11. Бицадзе В. О., Макацария А. Д., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Яшенина Е. В., Казакова Л. А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012; 9 (65): 24–31.
12. Shchyogolev AI, Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Kulikova GV, Shmakov RG. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013; 154 (1): 92–95.
13. Низяева Н. В., Приходько А. М., Евграфова А. В., Тысячный О. В., Баев О. Р. Клинико-морфологические особенности плаценты при острой внутриутробной гипоксии в родах. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 9–104. Доступно по ссылке: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.96-104>.
14. Hcini N, Maamri F, Picone O, Carod JF, Lambert V, Mathieu M, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2020; 257: 11–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.068>.

References

1. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.
2. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* 2020; DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
4. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222 (6): 521–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.

5. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020; 12 (2): 194. DOI: 10.3390/v12020194.
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395 (10226): 809–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
7. Baev OR, Karapetyan AO, Nizyaeva NV, Sadekova AA, Krasny AM. Soderzhanie vnekletchnoj DNK ploda v materinskoj krvi i jekspressija DNK-raspoznajushhih ZBP-1 receptorov v strukture placenty pri prejeklampsi i prezhddevremennyh rodah. 2019; 3: 179–84. Russian.
8. Becker RC, et al. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020; 50 (3): 499–511. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4>.
9. Hosier H, Farhadian SF, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. 2020; *J Clin Invest*. 2020; 130 (9): 4947–53. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI139569>.
10. Issa AH, Jaber BMS. Evaluation of predictive ability for the indicator of natal cord coils of the pregnant women. *World J Pharm Res*. 2019; 8 (5): 197–208.
11. Bitsadze VO, Makatsariya AD, Hizroeva DH, Makatsariya NA, Yashenina EV, Kazakova LA. Thrombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical medicine*. 2012; 9 (65): 24–31. Russian.
12. Shchyogolev AI, Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Kulikova GV, Shmakov RG. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154 (1): 92–95.
13. Nizyaeva NV, Prihodko AM, Evgrafova AV, Tysyachny OV, Baev OR. Kliniko-morfologicheskie osobennosti placenty pri ostroj vnutriutrobnoj gipoksii v rodah. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019; 12: 96–104. Dostupno po ssylke: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.96-104>. Russian.
14. Hcini N, Maamri F, Picone O, Carod JF, Lambert V, Mathieu M, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020; 257: 11–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.068>.

УЗ-ПРИЗНАКИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ ИЛИ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

А. А. Герасимова¹, П. А. Клименко² ✉¹ Центр планирования семьи и репродукции, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Проблему дифференциальной диагностики опухолей яичников решают с помощью комплексного ультразвукового исследования (УЗИ), несмотря на то что оно является операторозависимым методом из-за субъективной интерпретации полученных данных. Целью исследования было оценить УЗ-признаки доброкачественных и злокачественных герминогенных опухолей яичников (ДГОЯ и ЗГОЯ) у беременных для определения возможности хирургического лечения и проведения химиотерапии (ХТ). Исследование проводили с помощью логистических моделей. В нем участвовали 199 беременных женщин с ДГОЯ и ЗГОЯ. Из них 183 пациентки имели доброкачественные опухоли, девять — злокачественные. Для оценки менструальной функции и фертильности в исследование были включены семь беременных после проведенного ранее лечения ЗГОЯ. Полученные на дооперационном этапе результаты обследования сопоставляли с морфологическими исследованиями. Выполняли хирургическое лечение в органосохраняющем объеме (одностороннюю аднексэктомию), при необходимости — ХТ на основе цисплатина. Изучали перинатальные исходы. Медиана наблюдения с момента выявления ЗГОЯ до окончания исследования составила 66 месяцев (12–240 месяцев). Обнаружено, что дифференцировать ДГОЯ со ЗГОЯ возможно с помощью комплексного УЗИ и логистических моделей (чувствительность метода — 100%, специфичность — 92,3%, суммарная точность — 92,8%). Ограничено число нецелесообразных операций при ДГОЯ и улучшены исходы беременности, родов. Хирургическое лечение ЗГОЯ у девяти беременных выполнено в органосохраняющем объеме, у троих — с последующей ХТ, что позволило реализовать репродуктивный потенциал.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, морфологическое исследование, опухоли яичников, беременность

Вклад авторов: авторы внесли равнозначный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили ее финальную версию перед публикацией.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 176 от 25 июня 2018 г.). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Петр Афанасьевич Клименко
Севастопольский проспект, д. 24а, г. Москва, 117209; pa.klimenko@mail.ru

Статья получена: 15.03.2021 **Статья принята к печати:** 14.04.2021 **Опубликована онлайн:** 28.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.018

SONOGRAPHIC FEATURES OF OVARIAN TUMORS IN PREGNANT WOMEN BEFORE SURGICAL INTERVENTION AND CHEMOTHERAPY

Gerasimova AA¹, Klimenko PA² ✉¹ Center for Family Planning and Reproduction, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The problem of ovarian tumor differential diagnosis is solved using comprehensive ultrasound examination at different levels of efficiency. However, ultrasound imaging is an operator-dependent technique due to subjective interpretation of results. The study was aimed to assess the ultrasound signs of benign and malignant ovarian germ cell tumors (OGCTs) in pregnant women in order to determine the feasibility of surgical treatment and chemotherapy. The study was carried out using the logistic regression models. A group of 199 pregnant women with benign and malignant OGCTs were enrolled. Of them, 183 patients had benign, and nine patients had malignant tumors. In order to assess menstrual function and fertility, seven pregnant women were enrolled, who had previously received treatment for malignant OGCTs. Pre-operative assessment results were compared with morphological assessment data. Organ-preserving surgical treatment was performed (unilateral adnexectomy); if necessary, the patients received cisplatin-based chemotherapy. Perinatal outcomes were assessed. The median observation time between the malignant OGCT detection and the end of the study was 66 months (12–240 months). It was found that comprehensive ultrasound examination and logistic regression models (sensitivity 100%, specificity 92.3%, overall accuracy 92.8%) enabled differential diagnosis of benign and malignant OGCTs. The number of unnecessary surgical procedures in patients with benign OGCTs was been limited, the pregnancy and childbirth outcomes were improved. Nine pregnant women received organ-preserving surgical treatment for malignant OGCTs, and three patients received chemotherapy after surgery, which allowed the patients to realize their reproductive potential.

Keywords: ultrasound examination, morphological assessment, ovarian tumors, pregnancy

Author contribution: the authors contributed to study management and manuscript writing equally, read and approved the final version of the article prior to publishing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol № 176 dated June 25, 2018). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Piotr A. Klimenko
Sevastopolsky prospect, 24a, Moscow, 117209; pa.klimenko@mail.ru

Received: 15.03.2021 **Accepted:** 14.04.2021 **Published online:** 28.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.018

Дифференциальная диагностика опухолей яичников (ОЯ) у беременных в настоящее время остается одной из нерешенных проблем акушерства. По данным ряда исследователей, опухоли и опухолевидные образования яичников (ООЯ) выявляются в среднем у 2–3% беременных, злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) наблюдаются у беременных с частотой 1 на 10–50 тыс. пациенток [1–6].

На долю герминогенных опухолей яичников (ГОЯ) приходится до 20–30% от всех опухолей яичников, при этом 2–5% из них злокачественные [7, 8]. Доброкачественные опухоли представлены в основном зрелой тератомой, частота ее встречаемости достигает 12% от опухолей яичника. К редким тератомам относится струма яичника (1–2,7% от всех тератом яичников).

По данным литературы, 5–20% стром яичника могут трансформироваться в карциному [9–12]. Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) по клиническим и гистологическим типам разделяют на две группы: дисгерминомы и недисгерминомы (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хорионкарцинома, незрелая тератома, полиэмбриома и сочетания всех указанных типов). На долю дисгермином приходится до 50% от всех ЗГОЯ, это морфологический тип с более благоприятным прогнозом по сравнению с недисгерминами [7, 13–16].

В настоящее время проблему дифференциальной диагностики ОЯ с разной эффективностью решают с помощью комплексного ультразвукового исследования (УЗИ), несмотря на то что оно является операторозависимым методом из-за субъективной интерпретации полученных данных. Поэтому для стандартизации результатов УЗИ, повышения точности диагностики ОЯ и стратификации риска ЗГОЯ с целью определения стратегии дальнейшего ведения пациенток и последующей терапии созданы алгоритмы и комплексные прогностические модели (RMI, IOTA (simple rules, LR1, LR2), индекс ROMA, Kentucky morphology index (MI), O-RADS). Согласно клиническим рекомендациям ESGO (2017), при выявлении ранних стадий ЗГОЯ рекомендовано выполнять перитонеальное хирургическое стадирование, удалять пораженные придатки матки с сохранением контралатерального яичника и беременности, при этом биопсия неизмененного второго яичника и проведение забрюшинной лимфаденэктомии считаются нецелесообразными [17]. При распространенных стадиях опухолевого процесса показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением контралатерального яичника без тотальной лимфаденэктомии. Больным при незрелой тератоме G1 стадии IA или при дисгерминоме стадии IA проведение ХТ не рекомендуется. При распространенных стадиях опухолевого процесса необходимо проведение химиотерапии (ХТ). Стандартной схемой является комбинация платины с этопозидом (ВЕР или EP) [6, 18]. Выполнение органосохраняющих операций позволяет сохранить репродуктивную функцию и согласуется с концепцией лечения с улучшением качества жизни. После проведения ХТ менструальная функция в большинстве случаев восстанавливается и можно ожидать наступления здоровой беременности [16, 19].

Цель исследования — оценить УЗ-признаки доброкачественных и злокачественных ГОЯ у беременных

для определения возможности хирургического лечения и проведения ХТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проводившееся с 2000 по 2020 г., были включены 199 пациенток с гистологически верифицированными ГОЯ. Критерии включения в исследование: согласие на участие в исследовании; наличие беременности; наличие УЗ-данных, подтверждающих опухоль яичника в прегравидарном периоде или во время беременности, последующее хирургическое лечение и морфологическая верификация ГОЯ. Критерии исключения: отказ беременной от участия в исследовании; угроза прерывания беременности; внутриутробное инфицирование; пренатальные повреждения плода, установленные до проведения исследования.

УЗИ проводили на аппарате Voluson E8 (General Electric; США) с использованием трансабдоминальной и трансвагинальной цветовой доплерографии и импульсно-волновой доплерометрии. УЗ-характеристики опухолей оценивали с использованием моделей, предложенных ранее [20].

У 192 беременных с помощью логрегрессионных моделей проводили оценку УЗ-признаков ДГОЯ и ЗГОЯ, определяли возможность хирургического лечения и проведение ХТ. У 183 (95,3%) из них были доброкачественные опухоли: зрелая тератома — у 180 пациенток и струмы яичника — у троих (табл. 1). Из них 32 (17,5%) пациентки были прооперированы во время беременности, 117 (63,9%) — во время кесарева сечения и 34 (18,6%) — после родов: 11 (6%) — через 3–5 дней, 23 (12,6%) — через 3–6 месяцев. В большинстве наблюдений при небольших размерах ДГОЯ проводили резекцию яичников, при размерах опухолей более 10 см в диаметре — одностороннюю аднексэктомию. У девяти (4,7%) больных выявлены ЗГОЯ на фоне прогрессирующей беременности. У семи (77,8%) пациенток из девяти обнаружена I стадия заболевания, у двух — III стадия болезни. Беременность сохранена всем наблюдаемым. Шесть из девяти пациенток прооперированы на различных сроках гестации. Хирургическое лечение троих пациенток состояло из кесарева сечения и аднексэктомии с проведением хирургического стадирования. В четырех случаях опухоль имела строение чистой дисгерминомы, еще в одном — сочетание дисгерминомы и опухоли желточного мешка. У троих беременных опухоль была

Таблица 1. Распределение беременных в зависимости от морфологической структуры и стадии опухолевого процесса

Морфологическая форма опухоли	Стадии FIGO-TNM	Абс.	Итого
Дисгерминама	T1aNO0M0/IA	5	9
	T1bNO0M0/IB	1	
	T1cNO0M0/IC	2	
	T3N1M0/IIIC	1	
Опухоль желточного мешка	T1cNO0M0/IC	1	1
Незрелая тератома	T1aNO0M0/IA	2	4
	T1cNO0M0/IC	1	
	T3cNO0M0/IIIC	1	
Смешанная герминогенная опухоль	T1aNO0M0/IA	1	2
	T3N1M0/IIIC	1	
Всего		16	16

Таблица 2. Объемы хирургического лечения ГОЯ

Объем хирургического лечения	Доброкачественные ГОЯ	Злокачественные ГОЯ	
		Первично	Повторно
Резекция яичника	134	2	
Двухсторонняя резекция яичников	19		
Биопсия второго яичника + удаление большого сальника			1
Односторонняя аднексэктомия	20	5	
Односторонняя аднексэктомия + резекция второго яичника	10	1	
Односторонняя аднексэктомия + биопсия второго яичника + резекция большого сальника		3	
Односторонняя аднексэктомия + резекция второго яичника + удаление большого сальника+ множественная биопсия брюшины		2	
Односторонняя аднексэктомия + резекция второго яичника + удаление большого сальника+ множественная биопсия брюшины + биопсия забрюшинных лимфатических узлов		2	2
Односторонняя аднексэктомия + резекция второго яичника + удаление большого сальника+ множественная биопсия брюшины + забрюшинная лимфаденэктомия		1	1
Забрюшинная лимфаденэктомия, удаление опухолевых узлов по брюшине			1

представлена незрелой тератомой, еще у одной — комбинацией незрелой тератомы и опухоли желточного мешка. Среди девяти больных, у которых опухолевый процесс выявлен на фоне беременности, после проведения операции троим проведено медикаментозное лечение. Двум больным в связи с III стадией болезни или наличием опухоли желточного мешка проведена первая линия ХТ по схеме ВЕР после родоразрешения, одной пациентке — два курса адъювантной ХТ карбоплатином проведено с 18-й недели беременности. Для оценки менструальной функции и фертильности изучены истории болезни и исходы беременности и родов у семи пациенток, получивших лечение по поводу ЗГОЯ до наступления беременности. Шесть из семи больных имели I стадию опухолевого процесса, одна — III стадию. Всем выполнено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме аднексэктомии. В пяти случаях опухоль имела строение чистой дисгерминомы, у одной пациентки — незрелой тератомы, еще у одной — опухоли желточного мешка. Шесть из семи больных получили ХТ по схемам ВЕР/Е: при наличии незрелой тератомы G2 — одна пациентка, при наличии опухоли желточного мешка — одна, при наличии дисгерминомы стадии IC и выше — четыре.

Объемы хирургического лечения пациенток со ЗГОЯ зависели от конкретной ситуации, данных срочного гистологического исследования (табл. 2).

Гистологическое исследование проводили традиционным способом. Результаты морфологического заключения представлены в соответствии с классификацией опухолей женской репродуктивной системы ВОЗ 2014 г. [21].

Для статистической обработки данных применяли прикладной пакет программ SPSS 15 (IBM; США). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты и регрессионные коэффициенты

Гистотип	Точность модели	Площадь под ROC-кривой	Параметры	Коэффициенты регрессии
Зрелая тератома	0,99	0,994	Константа	-171,05
			PI	14,81
			Локализация	14,65
			Внутренние контуры	36,33

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование показало, что зрелые тератомы у беременных на сканограммах различались полиморфизмом эхографического изображения. В большинстве наблюдений зрелые тератомы были односторонними, билатеральное поражение выявлено у 29 (15,8%) пациенток. Величина опухолей колебалась в широких пределах от 0,5 до 15,0 см в диаметре, при этом небольшие размеры (от 0,5 до 3,0 см) отмечались в 38 (21%) случаях.

УЗ-семиотика ДГОЯ по результатам выполненного исследования включала смешанную структуру с преобладанием кистозного компонента в 75 (41%) наблюдениях. У 49 (27%) пациенток объем солидного компонента преобладал над кистозным (солидно-кистозная структура), в 33 (18%) случаях новообразования были представлены солидным компонентом с наличием четкой капсулы, и только в 26 (14%) наблюдениях опухоли были полностью анэхогенными (кистозный вариант).

При использовании цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК и ЭДК) выявлено наличие либо единичных цветковых локусов периферического кровотока с индексом резистентности (resistance index, RI) 0,4–0,6, либо аваскулярность опухоли. При оценке васкуляризации опухолей в режиме ЦДК и ЭДК кровотоков с периферическим расположением зон васкуляризации был зарегистрирован у 53 (29%) пациенток с ДГОЯ.

Предложенные нами логистические регрессионные модели для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных ОЯ у беременных были высоковоспроизводимы, обладали высокой чувствительностью и специфичностью.

При диагностике тератом у беременных (табл. 3) с использованием модели точность превышала 90%, чувствительность и специфичность модели составляли 97 и 95% соответственно (рис. 1).

Для всех опухолей было характерно смешанное эхографическое строение.

УЗ-семиотика ЗГОЯ по результатам исследования была представлена солидной структурой новообразования, которая зарегистрирована у 5 (55,6%) пациенток. Кистозно-солидное строение ЗГОЯ выявлено в трех (33,3%) наблюдениях и смешанное строение с преобладанием солидного компонента — в одном (11,1%). В одном случае солидный компонент повышенной эхогенности опухоли был представлен паренхиматозным бугорком, в диаметре превышающем 10 см, и составлял более 80% от объема опухоли. Гиперваскуляризацию выявили в 100% наблюдений. Асцит констатирован у 3 (33,3%) пациенток.

Отличительными УЗ-признаками дисгерминомы были: солидное («дольчатое») строение опухоли, четкие границы и неровность наружного контура, средняя эхогенность и множественные локусы кровотока с центральным расположением. Незрелые тератомы у беременных во всех наблюдениях на сканограммах были представлены гиперваскуляризованными образованиями солидно-кистозной структуры. Опухоль желточного мешка диаметром 12 см на эхограмме представляла собой солидное образование с множественными кистозными полостями различного размера, содержащими взвесь. При проведении ЦДК были визуализированы множественные локусы кровотока с низкими цифровыми значениями индекса резистентности. При наличии смешанных герминогенных опухолей (дисгерминама + опухоль желточного мешка, незрелая тератома + опухоль желточного мешка) полученные эхографические и доплерометрические показатели соответствовали УЗ-маркерам, характерным для злокачественных типов неоплазий в 100% наблюдений (нечеткие, неровные контуры, солидный компонент, составляющий от 80 до 100% опухоли, гиперваскуляризация с высокоскоростными и низкорезистентными характеристиками кровотока и наличием асцита).

При создании нами модели для дифференциальной диагностики доброкачественных от пограничных и злокачественных ОЯ получены коэффициенты корреляции Спирмена, включенные в регрессионную модель для диагностики ПОЯ и ЗОЯ у беременных (табл. 4).

При диагностике у беременных ПОЯ и ЗОЯ яичников чувствительность модели составила 100%, специфичность — 92,3%, суммарная точность — 92,8% (рис. 2).

Хирургическое лечение пациенток с ДГОЯ и ЗГОЯ проводили после обнаружения опухоли (см. табл. 2). В группе пациенток с ДГОЯ, оперированных в различные сроки беременности ($n = 32$), urgentные ситуации в

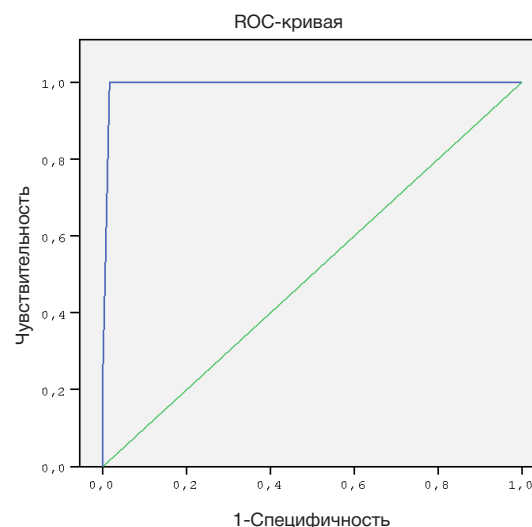


Рис. 1. ROC-кривая для модели, идентифицирующей зрелую тератому

первом–втором триместрах (перекрут придатков с опухолью) являлись показаниями в четырех (12,5%) случаях, размеры опухолей, билатеральность процесса во втором триместре определяли хирургическое лечение в 28 (87,5%) наблюдениях. У 13 (11,1%) пациенток показанием к операции являлось наличие новообразования, остальные 104 беременные (около 89%) были оперированы в связи с сочетанными показаниями (рубец на матке, вращение плаценты, преэклампсия, тазовые предлежания, гемолитическая болезнь плода, узкий таз, неправильное положение и наличие опухоли). Родоразрешены на доношенном сроке 106 (90,5%) пациенток с ДГОЯ. Преждевременные оперативные роды из-за угрожающего состояния плода, отслойки плаценты, преэклампсии, неподдающейся терапии, преждевременного излития вод были проведены в 11 (9,4%) случаях на сроке 25–35 недель. Все дети живы и по морфофункциональному состоянию соответствовали гестационному возрасту (доношенные: по шкале Апгар оценены в 7–9 баллов, имели массу 2500–4150 г, недоношенные: по шкале Апгар оценены в 3–9 баллов, по шкале Сильвермана — 3–5 баллов, масса 650–2850 г). В послеродовом периоде хирургическое лечение выполнено при небольших размерах опухолей в объеме резекции яичника.

Медиана возраста девяти пациенток при обнаружении ЗГОЯ во время беременности составила 26 лет (20; 32).

Лекарственное лечение получили трое из девяти пациенток с ЗГОЯ. В качестве первой линии была проведена ХТ по схеме ВЕР после родоразрешения у двух пациенток. При дисгерминамах IA стадии выполняли только хирургическое лечение. Комбинированное лечение (операция + ХТ) проведено при наличии незрелой тератомы III стадии (G2) и смешанных герминогенных опухолей

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена, включенные в регрессионную модель для диагностики ПОЯ и ЗОЯ у беременных

Прогностический параметр	Ткань яичника	RI	PI	Расположение сосудов
Ткань яичника	–	–	–	–
RI	$r = -0,145$	–	–	–
	$p = 0,01$			
PI	$r = 0,326$	$r = 0,097$	–	–
	$p = 0,046$	$p = 0,01$		
Расположение сосудов	$r = 0,059$	$r = 0,773$	$r = 0,294$	–
	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	

(стадии I и III). Следует отметить, что в одном из этих наблюдений два курса адъювантной ХТ карбоплатином проводили на фоне прогрессирующей беременности с 18 недель. Смешанная герминогенная опухоль яичника (комбинация незрелой тератомы и опухоли желточного мешка) была диагностирована в 12–13 недель беременности и прооперирована через 2 дня. Объем операции состоял из односторонней аднексэктомии, биопсии контрлатерального яичника, резекции большого сальника, множественной биопсии брюшины и взятия смывов из брюшной полости.

После проведенного комбинированного лечения никаких видимых пренатальных повреждений у плода выявлено не было. Данная беременность завершилась вторыми своевременными родами, родилась живая доношенная девочка массой 3850 г, ростом 55 см, 8–9 баллов по шкале Апгар. Пациентка находится под наблюдением без признаков прогрессирования заболевания. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту без отклонений.

Рецидив опухоли выявлен у одной пациентки, которая была первично прооперирована из-за наличия ЗГОЯ в 25 недель беременности, в объеме односторонней аднексэктомии, гистологический диагноз — смешанная герминогенная опухоль (комбинация дисгерминомы и опухоли желточного мешка). В 30 недель начались преждевременные роды: выполнено преждевременное родоразрешение путем операции кесарева сечения с удалением опухолевого узла передней брюшной стенки, культы яичниковой связки, резекцией контрлатерального яичника, оментэктомией, биопсией брюшины латеральных каналов, удалением парааортального лимфатического узла (по результатам гистологического исследования, смешанная герминогенная опухоль с преобладанием структур опухоли желточного мешка). Родился мальчик массой 1420 г, длиной 40 см, с оценкой по шкале Апгар — 6 баллов, по шкале Сильвермана — 4 балла.

Из девяти беременных со ЗГОЯ, выявленными во время беременности, шестеро (66,6%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения (из-за наличия опухоли — четверо, запоздалых — одна и преждевременных родов — одна), трое (33,3%) пациенток родили *per vias naturalis*.

При медиане наблюдения за пациентками с ЗГОЯ, равной 66 месяцев (12–240 месяцев), погибла одна пациентка со смешанной герминогенной опухолью III стадии (сочетание дисгерминомы и опухоли желточного мешка).

Дальнейшее наблюдение за исходом комбинированного лечения (операция + ХТ) у шести из семи пациенток со ЗГОЯ, пролеченных до беременности, не выявило нарушений менструальной функции. Медиана времени с момента окончания ХТ до завершения исследования составила 150 месяцев (48–216 месяцев). Первая беременность после проведения ХТ наступила в интервале 1–3 года — у двух пациенток, в интервале 4–6 лет — у двух, 7–10 лет — у одной. И только у одной пациентки беременность наступила через 12 лет после процедуры ЭКО. Всего после проведенного лечения ЗГОЯ наступило 11 беременностей, которые завершились рождением здоровых детей, у четырех пациенток за время наблюдения произошли повторные беременности и роды. Осложнений течения беременности и родов у этих пациенток не было.

У пяти (71%) пациенток, получивших лечение по поводу ЗГОЯ до беременности, роды были самопроизвольными и своевременными. В двух (29%) случаях выполнена

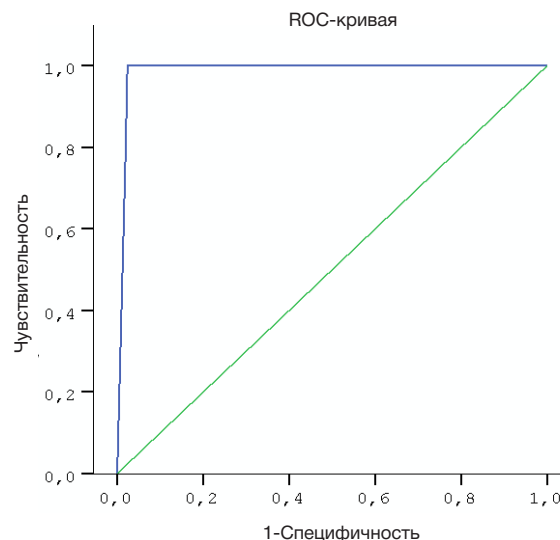


Рис. 2. ROC-кривая диагностической модели злокачественных и пограничных опухолей у беременных

операция кесарева сечения ввиду наличия рубца на матке и крупного плода при запоздалых родах. Состояние новорожденных соответствовало гестационному возрасту и составило 8–9 баллов по шкале Апгар.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГОЯ встречаются в 20–30% опухолей яичников. По данным литературы, они отличаются наибольшим разнообразием строения. Зрелые тератомы составляют 12% от всех опухолей яичников и до 97% от ГОЯ [8, 22–24]. Описано семь форм доброкачественных образований и несколько злокачественных [22]. В 2005 г. выделено три основных типа УЗ-изображений зрелых тератом: кистозная форма (47–60%), преобладание плотного компонента (20–43%) и смешанное строение (9–20%) [24]. К редким тератомам относится струма яичника, которая составляет 1–2,7% всех тератом яичников. Струмы яичника в 75% наблюдений имеют специфичный признак — наличие внутри опухоли участка мелкогубчатого строения средней экзогенности с выявлением единичных гиперэхогенных включений [23].

Имеются данные, что чувствительность УЗ-метода при исследовании тератом составляет 92,3%, специфичность — 99,4% при диагностике пограничных и злокачественных ОЯ у беременных — 88,9 и 98,2% соответственно [25]. В нашей работе при использовании современной УЗ дифференциальной диагностики ГОЯ, несмотря на вариативность их строения, удалось поставить правильный диагноз на дооперационном этапе обследования пациенток практически во всех наблюдениях. При этом можно сделать вывод, что для опухолей с высоким риском малигнизации было характерно солидное или смешанное строение с преобладанием солидного компонента и гиперваскуляризация.

Опухоли яичников приводят к осложнениям беременности, высокой заболеваемости матери и плода. Наиболее частым акушерским осложнением является прерывание беременности (его частота составляет 30–75%); оно может быть связано с течением основного процесса, с хирургическим лечением и проведением ХТ [26–28]. По литературным данным, частота перекрута опухоли составляет 6–9%, разрыв капсулы образования 12–14,7%, обструкция родовых путей опухолью 14–21% [25]. В проведенном исследовании частота угрозы прерывания

беременности составила 18,2%, перекрут придатков выявлен у 2,1% пациенток, гематома с абсцедированием являлась осложнением одной беременности, частота обструкции родовых путей достигала 8,9%. Преждевременными родами закончились две беременности через 3 и 5 недель после хирургического лечения ЗГОЯ.

Вне зависимости от стадии опухолевого процесса оптимальным объемом первичного хирургического вмешательства является односторонняя аднексэктомия. При выявлении ЗГОЯ во время беременности лечебная тактика, согласно данным мировой литературы, направлена на пролонгирование беременности с проведением комбинированного лечения, хирургического этапа во II триместре с последующей ХТ или динамическим наблюдением [4, 16, 29]. В нашем исследовании всем пациенткам была сохранена беременность, а операции выполнены в органосохраняющем объеме (односторонняя аднексэктомия), что согласуется с рекомендациями мировой литературы. В ряде исследований проведено наблюдение за 10 беременными пациентками. У четырех беременность была прервана, у шести на различных сроках выполнена операция в объеме аднексэктомии [16, 30]. В настоящее время, благодаря высокой чувствительности ЗГОЯ к ХТ и возможности излечивать до 80% пациенток даже при распространенных стадиях опухолевого процесса, стал допустимым объем хирургического вмешательства с сохранением репродуктивной функции [16]. По данным литературы, больным ЗГОЯ после операции не показана ХТ при незрелой тератоме IA стадии G1 или при дисгерминоме IA стадии. При распространенных стадиях показано проведение ХТ. Стандартной схемой ХТ является

схема ВЕР или EP. У троих из девяти беременных со ЗГОЯ после хирургического лечения была проведена ХТ по схеме ВЕР в качестве первой линии: у двух пациенток после родоразрешения, еще у одной из них на фоне гестации в 18 недель (два курса адьювантной ХТ карбоплатином).

Можно предположить, что во время беременности регистрируется наиболее злокачественное течение онкологического заболевания. Поэтому при обнаружении недисгерминомы II–III стадии во время беременности после первичного хирургического лечения и завершения периода имплантации и органогенеза необходимо назначать ХТ, не дожидаясь рождения ребенка. Использование во втором и третьем триместрах беременности (*bleomycin, etoposide and cisplatin*) безопасно для плода [4]. У пациенток со ЗГОЯ, пролеченных в прегравидарном периоде, после органосохраняющего хирургического и медикаментозного лечения возникли и развивались беременности и родились здоровые дети. При ДГОЯ отсутствие признаков малигнизации по данным УЗИ позволило избежать хирургического лечения во время беременности и связанных с ним перинатальных осложнений, провести хирургическое лечение опухолей в различные сроки послеродового периода.

ВЫВОДЫ

Комплексная диагностика ГОЯ с определением УЗ-критериев малигнизации позволила провести рациональное ведение беременности и родов, хирургическое лечение и химиотерапию ЗГОЯ, сохранить здоровье пациенток и их репродуктивную функцию.

Литература

- Бахидзе Е. В. Опухоли яичника у беременных. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 3: 190–6.
- Урманчеева А. Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью. Практическая онкология. 2009; 10 (4): 192–7.
- Behtash N, Karimi Zarchi M, Modares Gilani M, et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2008; 8: 3.
- Kwon YS, Mok JE, Lim KT, et al. Ovarian cancer during Pregnancy, Clinical and Pregnancy Outcome. J Korean Med Sci. 2010; 25 (2): 230–4.
- Marret H, Lhomme C, Lecuru F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 149: 18–21.
- Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, et al. Cancer in pregnancy disentangling treatment modalities. ESMO Open. 2016; 1 (3): e000016.
- Чекини Д. А., Трякин А. А., Федянин М. Ю., Тюляндин С. А. Злокачественные герминогенные опухоли яичников: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». 2016; 27 (2): 39–46.
- Солопова А. Е., Сологуб Ю. Н., Солопова А. Г., Макацария А. Д. Герминогенные опухоли яичников — современный взгляд на проблему. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (2): 4–15.
- Choudhary S, Fasih N, Mc Innes M, Marginean C. Imaging of ovarian teratomas: appearances and complications. J Med Imaging Radiat Oncol. 2009; 53 (5): 480.
- Yucesoy G, Cakiroglu Y, Muezzinoglu B, Besnili B, Yucesoy I. Malignant struma ovarii: a case report. J of Korean Medical Science. 2010; 25 (2): 327–9.
- Огнерубов Н. А., Улитина Е. Д. Струма яичника: случай из практики. Вестник Томского государственного университета. 2013; 18 (5): 2855–9.
- Антонова И. Б., Фомин Д. К., Бабаева Н. А. и др. Злокачественная струма яичника. Обзор литературы и собственное наблюдение редкого варианта опухоли. Трудный пациент. 2018; 16: 8–9.
- Тюляндин С. А. Герминогенные опухоли яичников. Практическая онкология. 2006; 7 (1): 52–61.
- Тюляндин С. А., Кержковская Н. С., Стрельцова О. Н. Герминогенные и гранулезоклеточные опухоли яичников. Практическая онкология. 2009; 10 (2): 111–6.
- Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И. и др. Органосохраняющие операции в лечении незрелой тератомы яичника. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 1 (2): 81–85.
- Чекини Д. А. Факторы прогноза и тактика лечения больных злокачественными герминогенными опухолями яичников [диссертация]. М., 2017.
- Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2018; 51 с.
- Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24 (3): 394–403.
- Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2007; 25: 2792–7.
- Герасимова А. А., Гус А. И., Клименко П. А., авторы; Герасимова А. А., Гус А. И., Клименко П. А., патентообладатель. Способ дифференциальной диагностики опухолевидных

образований и опухолей яичников у беременных. Патент на изобретение № 2325118. 05.06.2007

21. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
22. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Клиническая трансвагинальная эхография. М., 1994; 183 с.
23. Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В. Эхография органов малого таза у женщин. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников: практическое пособие. М.: РАН, 2006; 100 с.
24. Озерская И. А., Агеева М. И. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005; 4: 111–27.
25. Мартынов С. А., Жордания К. И., Адамян Л. В., Данилов А. Ю. Особенности диагностики и хирургического лечения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Онкогинекология. 2014; 2: 27–32.
26. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2012; 23 (6): 1481–7.
27. Blake EA, Kodama M, Yunokawa M, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 186: 97–105.
28. Lu D, Ludvigsson JF, Smedby KE, et al. Maternal cancer during pregnancy and risks of stillbirth and infant mortality. J Clin Oncol. 2017; 35 (14): 1522–9.
29. Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49 (3): 492–505.
30. Чекини Д. А., Трякин А. А., Федянин М. Ю. и др. Репродуктивная функция пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (2): 47–53.
1. Bahidze EV. Opuholi jaichnika u beremennyh. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2011; 3: 190–6.
2. Urmancheeva AF. Ginekologicheskij rak v sochetanii s beremennost'ju. Prakticheskaja onkologija. 2009; 10 (4): 192–7.
3. Behtash N, Karimi Zarchi M, Modares Gilani M, et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2008; 8: 3.
4. Kwon YS, Mok JE, Lim KT, et al. Ovarian cancer during Pregnancy, Clinical and Pregnancy Outcome. J Korean Med Sci. 2010; 25 (2): 230–4.
5. Marret H, Lhomme C, Lecuru F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 149: 18–21.
6. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, et al. Cancer in pregnancy disentangling treatment modalities. ESMO Open. 2016; 1 (3): e000016.
7. Chekini DA, Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tyulyandin SA. Zlokachestvennye germinogennye opuholi jaichnikov: jepidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie. Vestnik FGBU «RONC im. N. N. Blohina». 2016; 27 (2): 39–46.
8. Solopova AE, Sologub YuN, Solopova AG, Makacariya AD. Germinogennye opuholi jaichnikov — sovremennij vzgljad na problemu. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2016; 65 (2): 4–15.
9. Choudhary S, Fasih N, Mc Innes M, Marginean C. Imaging of ovarian teratomas: appearances and complications. J Med Imaging Radiat Oncol. 2009; 53 (5): 480.
10. Yucesoy G, Cakiroglu Y, Muezzinoglu B, Besnili B, Yucesoy I. Malignant struma ovarii: a case report. J of Korean Medical Science. 2010; 25 (2): 327–9.
11. Ognerubov NA, Ulitina ED. Struma jaichnika: sluchaj iz praktiki. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013; 18 (5): 2855–9.
12. Antonova IB, Fomin DK, Babaeva NA, i dr. Zlokachestvennaja struma jaichnika. Obzor literatury i sobstvennoe nabljudenie redkogo varianta opuholi. Trudnyj pacient. 2018; 16: 8–9.
13. Tyulyandin SA. Germinogennye opuholi jaichnikov. Prakticheskaja onkologija. 2006; 7 (1): 52–61.
14. Tyulyandin SA, Kerzhovskaja NS, Strelcova ON. Germinogennye i granulezokletochnye opuholi jaichnikov. Prakticheskaja onkologija. 2009; 10 (2): 111–6.
15. Davydova IYu, Kuznecov VV, Karseladze AI, i dr. Organosohranjajushhie operacii v lechenii nezreloj teratomy jaichnika. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. 2009; 1 (2): 81–85.
16. Chekini DA. Faktory prognoza i taktika lechenija bol'nyh zlokachestvennymi germinogennymi opuhol'jami jaichnikov [dissertacija]. M., 2017.
17. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennyh novoobrazovanij jaichnikov s pozicii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija). M., 2018; 51 с.
18. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24 (3): 394–403.
19. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2007; 25: 2792–7.
20. Gerasimova AA, Gus AI, Klimenko PA, avtory; Gerasimova AA, Gus AI, Klimenko PA, patentoobladatel'. Sposob differencial'noj diagnostiki opuholevidnyh obrazovanij i opuholej jaichnikov u beremennyh. Patent na izobretenie # 2325118. 05.06.2007
21. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
22. Strizhakov AN, Davydov AI. Klinicheskaja transvaginal'naja jehografija. M., 1994; 183 с.
23. Demidov VN, Gus AI, Adamyan LV. Jehografija organov malogo taza u zhenshhin. Kisty pridatkov matki i dobrokachestvennye opuholi jaichnikov: prakticheskoe posobie. M.: RAN, 2006; 100 с.
24. Ozerskaya IA, Ageeva MI. Ul'trazvukovaja diagnostika opuholej jaichnikov. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2005; 4: 111–27.
25. Martynov SA, Zhordania KI, Adamyan LV, Danilov AYU. Osobennosti diagnostiki i hirurgicheskogo lechenija beremennyh s opuhol'jami i opuholevidnymi obrasovanijami jaichnikov. Onkoginekologija. 2014; 2: 27–32.
26. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2012; 23 (6): 1481–7.
27. Blake EA, Kodama M, Yunokawa M, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol. 2015; 186: 97–105.
28. Lu D, Ludvigsson JF, Smedby KE, et al. Maternal cancer during pregnancy and risks of stillbirth and infant mortality. J Clin Oncol. 2017; 35 (14): 1522–9.
29. Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49 (3): 492–505.
30. Chekini DA, Tryakin AA, Fedyanin Myu, i dr. Reprodukivnaja funkcija pacientok so zlokachestvennymi germinogennymi opuhol'jami jaichnikov. Zlokachestvennye opuholi. 2017; 7 (2): 47–53.

ИЗМЕНЕНИЕ ТОРКА ФРОНТАЛЬНЫХ ЗУБОВ С ОЦЕНКОЙ ТОЛЩИНЫ КОСТНОЙ ТКАНИ НА КОНУСНО-ЛУЧЕВОМ КОМПЬЮТЕРНОМ ТОМОГРАФЕ

И. С. Копецкий¹, Н. Г. Месхия¹✉, А. И. Копецкая¹, Д. А. Еремин¹, Д. Д. Орехова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Изменения вестибуло-орального положения фронтальных зубов (торка) — важный этап в ортодонтическом лечении. Для наиболее точной диагностики, обеспечивающей врачу-ортодонт безопасное перемещение и изменение наклона фронтальной группы зубов, рекомендовано использовать конусно-лучевую компьютерную томографию. Данная методика позволяет оценить толщину костной ткани на различных уровнях корня исследуемого зуба, измерить длину корней фронтальных зубов, определить наклон и положение резцов. Целью исследования было с помощью компьютерных томограмм пациентов с патологическими и физиологическими наклонами зубов провести анализ толщины костной ткани и разработать универсальную таблицу, использование которой даст врачу-ортодонт сведения о необходимой толщине костной ткани в различных сегментах корня при изменении вестибуло-орального наклона. Используя данную таблицу, врач может оценить возможность запланированного перемещения зуба при изменении торка, приняв во внимание зоны критического дефицита кости, что обеспечит безопасное перемещение зуба, стабильную ретенцию и благоприятный исход ортодонтического лечения.

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, толщина костной ткани, КЛКТ, центр сопротивления, торк зуба

Вклад авторов: И. С. Копецкий — анализ литературы; Н. Г. Месхия — проведение исследования, сбор и анализ данных, А. И. Копецкая — обработка и анализ первичной документации; Д. А. Еремин — анализ данных; Д. Д. Орехова — анализ данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 116 от 26 марта 2012 г.); все участники исследования или их представители подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Нана Гурамовна Месхия
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; nilipelka@gmail.com

Статья получена: 16.03.2021 **Статья принята к печати:** 05.04.2021 **Опубликована онлайн:** 27.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.015

PLANNING ORTHODONTIC FRONTAL TEETH INCLINATION AND ESTIMATING BONE THICKNESS FROM CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGES

Kopetskiy IS¹, Meskhiya NG¹ ✉, Kopetskaya AI¹, Eremin DA¹, Orekhova DD²

¹ Piragov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Changing the vestibulo-oral inclination (torque) of the frontal teeth is an important component of orthodontic treatment. Cone-beam computed tomography is recommended as an accurate diagnostic tool allowing the orthodontist to estimate the safety of frontal tooth movement and inclination. This tool is helpful in measuring bone thickness at different levels of the tooth root and estimating incisal inclination and position. The aim of our study was to analyze bone thickness in patients with pathologically and normally inclined teeth using CT images and to create a universal table that will provide useful information about the thickness of the bone around different segment of the root required for a safe change in tooth inclination. Using the proposed table, the orthodontist can assess the feasibility of the planned tooth movement in the setting of changed tooth inclination, with due account of critical bone deficit regions. This will ensure the safety of tooth movement, stable retention and a positive treatment outcome.

Keywords: orthodontic treatment, bone thickness, CBCT, center of resistance, torque

Author contribution: Kopetskiy IS analyzed the literature; Meskhiya NG conducted the study, gathered and analyzed clinical data; Kopetskaya AI processed and analyzed source medical records; Eremin DA, Orekhova DD performed data analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Piragov Russian National Research Medical University (Protocol No.116 dated March 26, 2012); informed consent was obtained from all study participants or their legal representatives.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nana G. Meskhiya
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; nilipelka@gmail.com

Received: 16.03.2021 **Accepted:** 05.04.2021 **Published online:** 27.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.015

Врач-ортодонт, планирующий ортодонтическое лечение, принимает во внимание ряд общих факторов: возраст пациента, способность организма к росту, пол, соматические заболевания, которые будут определять прогноз лечения. Так же важно учитывать местные факторы: механику перемещения зуба с центром сопротивления, наклон, витальность зуба, толщину костной ткани, окружающей зуб [1, 2]. В 1917 г. Fish впервые описал понятие центра сопротивления и указал на то, что есть точка, через которую проходит прилагаемая сила для линейного (без ротаций) перемещения свободного объекта, и это точка равновесия. Зуб не является свободным телом, потому как окружен тканями пародонта, поэтому локализация центра

сопротивления зуба будет зависеть от длины корня, количества корней и количества окружающей его кости [3]. Исследования показали, что центр сопротивления однокорневого зуба, окруженного костной тканью находится на 1/4–1/3 расстояния от цементно-эмалевой границы до верхушки корня [3–5].

Так, планируя изменения вестибуло-орального наклона зуба во фронтальном сегменте, врач должен учитывать толщину костной ткани, окружающей зубы [6, 7]. Важно правильно спрогнозировать перемещения зуба, чтобы избежать осложнений, которые могут возникнуть при дефиците костной ткани. При диагностике аномалий зубов широко используют рентгенологические методики

[8]. Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) дает возможность провести диагностику и измерение вестибулярной и оральной толщины костной ткани на разных уровнях длины корня для планирования ортодонтического лечения [8]. Перемещения зубов опасны при отсутствии данных КЛКТ о толщине костной ткани вокруг исследуемых корней [9–11]. Однако с помощью КЛКТ во фронтальном сегменте, в совокупности с предложенной нами методикой, врач-ортодонт может с точностью определить наклон и положение резцов, измерить объем костной ткани на разных уровнях длины корня исследуемого зуба, спрогнозировать конечное положение корня зуба после перемещения и тем самым обеспечить отсутствие ряда осложнений, связанных с дефицитом кости.

Цель исследования — разработать универсальную методику для оценки толщины костной ткани фронтальных зубов на основании КЛКТ для безопасного изменения их вестибуло-орального наклона (торка).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проводили анализ КЛКТ пациентов с целью изучения фронтального сегмента в области зубов 1.3–2.3; 3.3–4.3. Исследовали 106 томограмм пациентов в возрасте 20–35 лет. Критерии включения пациентов в исследование: наличие зубочелюстных аномалий во фронтальном отделе по сагиттальной плоскости; отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем; отсутствие заболеваний крови. Критерии исключения: возраст пациентов моложе 20 и старше 35 лет; наличие беременности; женщины в период лактации; наличие общесоматической патологии; наличие заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, заболеваний крови; системный остеопороз, курение. Среди обследованных было 45 (44,6%) мужчин и 61 (55,4%) женщина. Исследуемые томограммы были разделены на три группы: в первую группу вошли томограммы с нормальными наклонами резцов верхней и нижней челюсти, во вторую — с протрузией резцов верхней и нижней челюстей, в третью — с ретрузией резцов верхней и нижней челюстей. Для выявления взаимосвязи патологического наклона зубов и толщины кортикальной пластинки измерения проводили на уровне корня зуба в трех сегментах: пришеечной, средней и апикальной трети с вестибулярной и оральной поверхностями. КЛКТ выполняли на компьютерном томографе Planmeca ProMax 3D Mid Serp (Planmeca Oy; Финляндия) при позиционировании головы пациента вертикально. Центрацию выполняли по соответствующим световым меткам. Область сканирования включала одновременно верхнюю и нижнюю челюсти, верхнечелюстную пазуху, орбиту. Условия сканирования: напряжение — 90 кВ; сила тока — 12,5 мА. Минимальная информативная толщина среза составляла 0,2 мм, размер вокселя — 200 мкм, лучевая нагрузка — 90 мкЗв. Размер поля сканирования (FOV) составлял 16 × 16 см.

Очевидно, что качество компьютерных томограмм имеет преимущество перед телерентгенограммами по четкости изображения контуров на различных срезах. В них заложены возможности более точного определения основных линейных и угловых параметров по установленным точкам. Из исследования размером 16 × 16 выделяли фрагменты томограмм на сагиттальном срезе; далее по методу Шварца отмечали плоскость верхней (NL)

и нижней (ML) челюстей, определяли наклон и положение резцов как наклон оси зуба к плоскости основания верхней (NL) и нижней (ML) челюстям. На верхней челюсти изучали наружный нижний угол, а на нижней — внутренний верхний угол. Значение угла на верхней челюсти, равное $70^\circ + 5^\circ$, относили к норме; 70° и меньше — к протрузии резцов; 75° и больше — к ретрузии резцов. На нижней челюсти значение угла, равное $90^\circ + 5^\circ$, — относили к норме; меньше 90° — к ретрузии резцов, больше 95° — к протрузии резцов. Все данные заносили в индивидуальную карту пациента.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программ «Microsoft EXCEL» и «STATGRAPHICS Plus 5.1». Определяли среднее арифметическое (M), ошибку ($\pm m$), среднюю арифметическую норму (M), ошибку нормы ($\pm m$). Все различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении томограмм фронтальных зубов определяли ряд параметров:

1) толщину костной ткани в пришеечной трети с вестибулярной поверхности на верхней челюсти измеряли от наружной кортикальной пластинки (Av) до наружной поверхности корня в пришеечной области (Bv); на нижней челюсти измеряли расстояние от наружной кортикальной пластинки (Gv) до наружной поверхности корня в пришеечной области (Hv) (рис. 1);

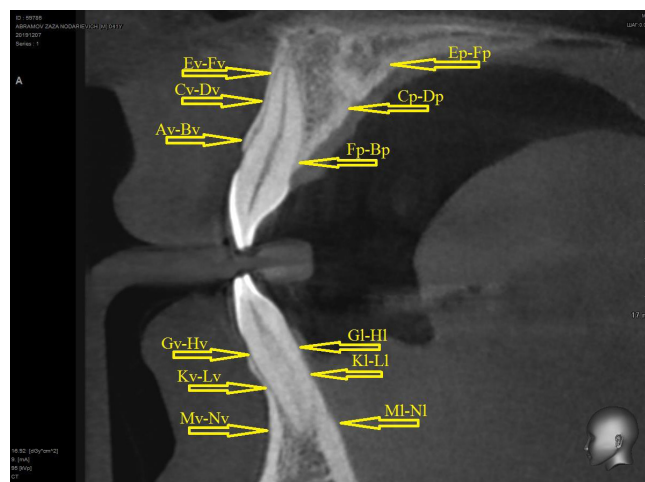


Рис. 1. Параметры измерения на верхней и нижней челюсти

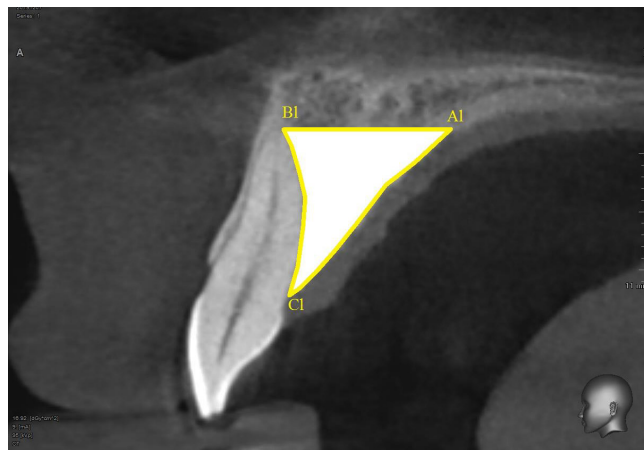


Рис. 2. Измерение площади костной ткани

2) толщину костной ткани в области средней трети с вестибулярной стороны измеряли от наружной кортикальной пластинки (Cv) до наружной поверхности корня зуба в средней трети (Dv); на нижней челюсти измеряли от наружной кортикальной пластинки (Kl) до наружной поверхности корня зуба в средней трети (Lv) (см. рис. 1);

3) толщину костной ткани с вестибулярной стороны в области апекса на верхней челюсти измеряли от апекса корня исследуемого зуба (Ev) до наружной кортикальной пластины (Fv); на нижней челюсти измеряли расстояние от апекса корня исследуемого зуба (Mv) до наружной кортикальной пластины (Nv) (см. рис. 1);

4) толщину костной ткани с палатинальной стороны в пришеечной трети на верхней челюсти измеряли от наружной кортикальной пластины (Fr) до лингвальной поверхности корня зуба (Br) в пришеечной области; на нижней челюсти измеряли расстояние от наружной кортикальной пластины (Gl) до лингвальной поверхности корня зуба (Hl) в пришеечной области (см. рис. 1);

5) толщину костной ткани с палатинальной стороны в средней трети измеряли от наружной кортикальной пластины (Cr) до лингвальной поверхности корня зуба в средней трети (Dr); на нижней челюсти измеряли расстояние от наружной кортикальной пластины (Kl) до лингвальной поверхности корня зуба в средней трети (Ll) (см. рис. 1);

6) толщину костной ткани с палатинальной поверхности в области апекса измеряли от апекса исследуемого зуба (Er) до наружной кортикальной пластины (Fr); на нижней челюсти измеряли от апекса корня исследуемого зуба (Ml) до наружной кортикальной пластины (Nl) (см. рис. 1);

7) площадь костной ткани с лингвальной и палатинальной поверхностей измеряли от наружной кортикальной пластинки в области апекса исследуемого зуба (Al) до апекса корня зуба (Bl) до верхнего (палатинального) свода (Cl) (рис. 2);

8) длину корня зуба измеряли от анатомической шейки зуба (A) до апекса (B) (рис. 3);

9) высоту межзубной перегородки измеряли от пика межзубной перегородки (A) до линии, соединяющей верхушки зубов (точка B) (рис. 4);

10) для определения степени выраженности протрузии и ретрузии фронтальной группы зубов использовали данные телерентгенограммы (ТРГ): значение углов на верхней челюсти U1-NL, где U1 — прямая, проходящая через ось резца к плоскости основания верхней челюсти (NL); измеряли нижний наружный угол; на нижней челюсти L1-ML, где L1 — прямая, проходящая через ось нижнего резца к плоскости основания нижней челюсти (ML).

Нами были изучены схемы перемещения зуба в костной ткани для ретрузии и протрузии зубов на верхней и нижней челюстях (рис. 5, 6).

Описание схемы для состояния ретрузии на верхней челюсти

Преодоление разницы в углах (от состояния ретрузии до нормального) происходит за счет поворота относительно неподвижной точки сопротивления (точка O), точка O требует линейного перемещения в пришеечной трети и апикальной трети на величину, связанную с градусной мерой угловой разницы (см. рис. 6). Учитывая, что $BA \perp AC$ и $DC \perp CA$, линейное перемещение в пришеечной области можно определить так:

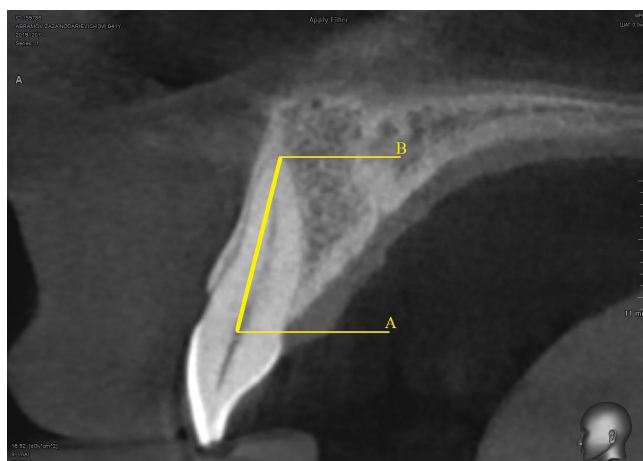


Рис. 3. Определение длины корня зуба

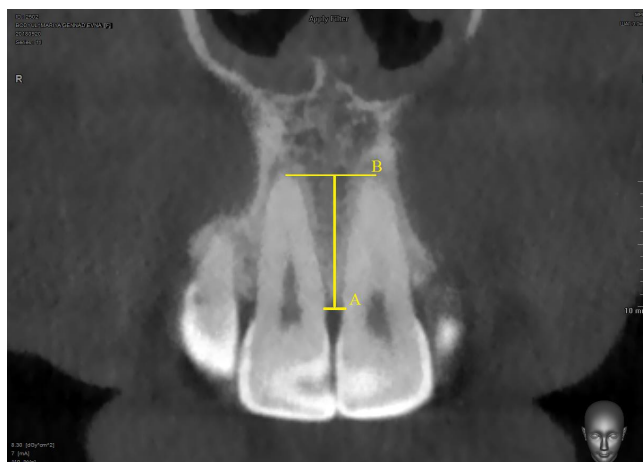


Рис. 4. Измерение высоты межзубных перегородок

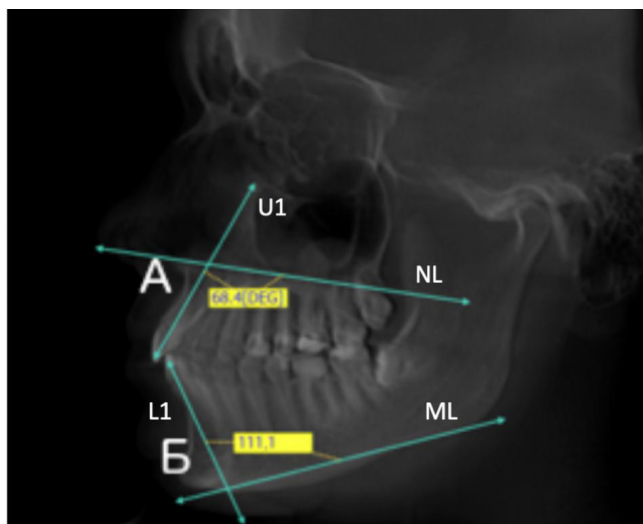


Рис. 5. Определение угла наклона резцов на верхней и нижней челюстях

$$\text{толщина}_{\text{вест}} \frac{B4(1/3)}{3} = \frac{1}{3} L_{\text{корн}} \times \tan \alpha, \text{ где } \alpha = \angle BOA,$$

а линейное перемещение в апикальной области можно определить так:

$$\text{толщина}_{\text{вест}} \frac{B4(3/3)}{3} = \frac{2}{3} L_{\text{корн}} \times \tan \alpha, \text{ где } \alpha = \angle BOA.$$

Аналогичным образом рассчитывается необходимое линейное перемещение для состояния протрузии на верхней челюсти.

Описание схемы для состояния ретрузии на нижней челюсти

Для нижней челюсти принципы расчета перемещения зуба при протрузии и ретрузии используются аналогичные, с той лишь разницей, что нижняя челюсть обозначается плоскостью ML (рис. 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изученных томограмм у пациентов с нормальными наклонами зубов можно констатировать, что толщина костной ткани в пришеечной трети с вестибулярной стороны у центральных резцов верхней челюсти составила у зуба 1.1 $1,04 \pm 0,04$ мм, у зуба 2.1 — $0,96 \pm 0,07$ мм. У латеральных резцов верхней челюсти: зуба 1.2 толщина костной ткани составила $0,81 \pm 0,04$ мм, у зуба 2.2 — $0,84 \pm 0,09$ мм. У клыков верхней челюсти: зуба 1.3 толщина костной ткани составила $0,91 \pm 0,06$ мм, у зуба 2.3 — $0,84 \pm 0,09$ мм. В апикальной трети с вестибулярной стороны получены следующие данные: у зуба 1.1 толщина костной ткани составила $0,95 \pm 0,04$ мм, у зуба 2.1 — $0,71 \pm 0,04$ мм, у зуба 1.2 — $1,05 \pm 0,06$ мм, у зуба 2.2 — $1,31 \pm 0,08$ мм, у зуба 1.3 — $1,22 \pm 0,06$ мм, у зуба 2.3 — $1,31 \pm 0,08$ мм. Для резцов нижней челюсти: в пришеечной трети с вестибулярной стороны у зуба 3.1 толщина костной ткани составила $1,12 \pm 0,04$ мм, у зуба 4.1 — $1,26 \pm 0,06$ мм. Для зуба 3.2 — $0,89 \pm 0,07$ мм, для зуба 4.2 — $1,18 \pm 0,03$ мм, для зуба 3.3 — $0,94 \pm 0,03$ мм, для зуба 4.3 — $1,26 \pm 0,12$ мм. В апикальной трети получены следующие данные: у зуба 3.1 толщина костной ткани равна $3,35 \pm 0,04$ мм, у зуба 4.1 — $2,44 \pm 0,04$ мм, у зуба 3.2 — $2,86 \pm 0,05$ мм, у зуба 4.2 — $2,88 \pm 0,07$ мм, у зуба 3.3 — $3,53 \pm 0,21$ мм, у зуба 4.3 — $2,81 \pm 0,06$ мм.

Так, по результатам измерений КЛКТ исследуемых томограмм с патологическими наклонами зубов, можно отметить, что наибольший дефицит костной ткани отмечается на верхней челюсти в пришеечной трети корня у пациентов с протрузией на 20% в области центральных резцов и на 16% у латеральных резцов в сравнении с группой нормы. На нижней челюсти у пациентов с протрузией в пришеечной трети корня у центральных резцов дефицит составил 64% от нормы, у латеральных 16%, а в области клыков дефицит костной ткани на 22% меньше группы нормы. В группе с ретрузией фронтальных зубов на верхней челюсти у центральных резцов в пришеечной трети определено уменьшение толщины костной ткани на 36% от нормы, у латеральных резцов — на 24%. Альвеолярная кость в области клыков уменьшена в пришеечной трети на 31%. На нижней челюсти в пришеечной трети с вестибулярной стороны дефицит у центральных резцов составил 27% от нормы, в области латеральных резцов — 38,5%, у клыков — 33% от нормы.

Таким образом можно установить, что дефицит костной ткани у зубов верхней челюсти отмечается в пришеечной трети с вестибулярной и палатинальной поверхности двух групп зубов, однако наиболее выражен дефицит костной ткани у зубов группы с ретрузией. У фронтальных зубов нижней челюсти в большей мере выражен дефицит костной ткани с вестибулярной поверхности в пришеечной трети у зубов с ретрузией, однако с язычной поверхности в пришеечной трети более значимый дефицит у протрузированных зубов. Значимые изменения в пришеечной области исследуемых корней фронтальных зубов с вестибулярной стороны свидетельствуют о

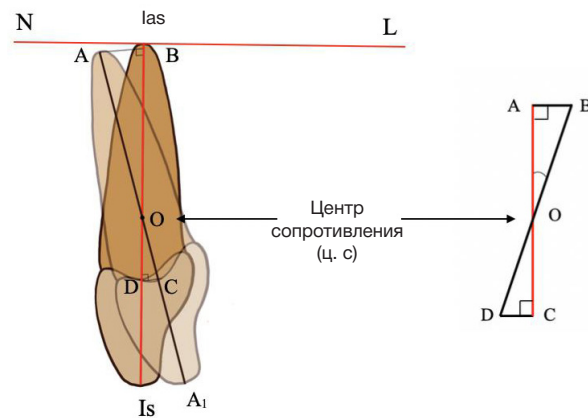


Рис. 6. Схема линейного перемещения зуба в костной ткани при ретрузии на верхней челюсти. Is — режущий край верхнего резца; las — апикальная точка верхнего резца; las-ls — ось резца; NL — линия, находящаяся в плоскости верхней челюсти; ∠ls-las к NL — угол наклона верхних резцов к NL; BD — ось зуба при нормальном (стандартном) положении зуба; AA₁ — ось зуба при реальном положении (при ретрузии); O — центр сопротивления зуба; ∠BOA — угол между нормальным (стандартным) и реальным значениями; ∠COD — угол между нормальным (стандартным) и реальным значениями; AC — прямая BA составляет угол 90° с прямой AC; ∠ls-las-L (∠ls-las к NL) — угол, характеризующий нормальное положение зуба по отношению к верхней челюсти NL; las-ls — ось зуба в нормальном положении (наклоне); AA₁ — ось зуба в ретрузии; точка B — проекция апикальной точки A верхнего резца в ретрузии на ось зуба в нормальном положении; точка D — проекция наиболее глубокой точки перехода эмали-цемента в верхней пришеечной области зуба в ретрузии на ось зуба в нормальном положении; точка C — пересечение перпендикуляра от наиболее глубокой точки

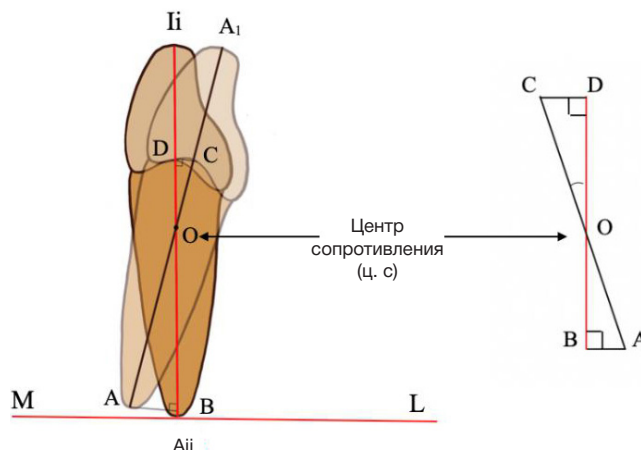


Рис. 7. Схема линейного перемещения зуба в костной ткани при ретрузии на нижней челюсти

наличии зон риска по толщине костной ткани при ретрузии и протрузии зубов и ортодонтическом лечении.

Основные результаты работы представлены в универсальных таблицах 1 и 2, содержащих средние данные о длине корней фронтальных зубов верхней и нижней челюстей, толщине костной ткани с вестибулярной и оральной поверхностей в пришеечной и апикальной третях. Таблица позволяет оценить объем костной ткани, необходимый для изменения наклона зуба от 1° до 15°. В данной таблице за основу мы берем длину корня исследуемого зуба; врач может спрогнозировать желаемое изменение наклона зуба на необходимое число градусов и, сверившись с табличными данными, удостовериться в достаточной толщине костной ткани в пришеечной и апикальной третях.

Использование таблицы при планировании изменения вестибуло-орального наклона зуба позволит нам не вывести корни зубов за кортикальную пластинку, не

Таблица 1. Универсальная таблица линейных перемещений в костной ткани (мм) в зависимости от угла (градусы)

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
	9 ≤ L* < 10						
1/3	[0,052...0,058]	[0,105...0,116]	[0,157...0,175]	[0,21...0,233]	[0,262...0,292]	[0,315...0,35]	[0,368...0,409]
3/3	[0,105...0,116]	[0,21...0,233]	[0,314...0,349]	[0,42...0,466]	[0,525...0,583]	[0,631...0,701]	[0,737...0,819]
	10 ≤ L < 11						
1/3	[0,058...0,064]	[0,116...0,128]	[0,175...0,192]	[0,233...0,256]	[0,292...0,321]	[0,35...0,385]	[0,409...0,45]
3/3	[0,116...0,128]	[0,233...0,256]	[0,349...0,384]	[0,466...0,513]	[0,583...0,642]	[0,701...0,771]	[0,819...0,9]
	11 ≤ L < 12						
1/3	[0,064...0,07]	[0,128...0,14]	[0,192...0,21]	[0,256...0,28]	[0,321...0,35]	[0,385...0,42]	[0,45...0,491]
3/3	[0,128...0,14]	[0,256...0,279]	[0,384...0,419]	[0,513...0,559]	[0,642...0,7]	[0,771...0,841]	[0,9...0,982]
	12 ≤ L < 13						
1/3	[0,07...0,076]	[0,14...0,151]	[0,21...0,227]	[0,28...0,303]	[0,35...0,379]	[0,42...0,455]	[0,491...0,532]
3/3	[0,14...0,151]	[0,279...0,303]	[0,419...0,454]	[0,559...0,606]	[0,7...0,758]	[0,841...0,911]	[0,982...1,064]
	13 ≤ L < 14						
1/3	[0,076...0,081]	[0,151...0,163]	[0,227...0,245]	[0,303...0,326]	[0,379...0,408]	[0,455...0,49]	[0,532...0,573]
3/3	[0,151...0,163]	[0,303...0,326]	[0,454...0,489]	[0,606...0,653]	[0,758...0,817]	[0,911...0,981]	[1,064...1,146]
	14 ≤ L < 15						
1/3	[0,081...0,087]	[0,163...0,175]	[0,245...0,262]	[0,326...0,35]	[0,408...0,437]	[0,49...0,526]	[0,573...0,614]
3/3	[0,163...0,175]	[0,326...0,349]	[0,489...0,524]	[0,653...0,699]	[0,817...0,875]	[0,981...1,051]	[1,146...1,228]
	15 ≤ L < 16						
1/3	[0,087...0,093]	[0,175...0,186]	[0,262...0,28]	[0,35...0,373]	[0,437...0,467]	[0,526...0,561]	[0,614...0,655]
3/3	[0,175...0,186]	[0,349...0,372]	[0,524...0,559]	[0,699...0,746]	[0,875...0,933]	[1,051...1,121]	[1,228...1,31]
	16 ≤ L < 17						
1/3	[0,093...0,099]	[0,186...0,198]	[0,28...0,297]	[0,373...0,396]	[0,467...0,496]	[0,561...0,596]	[0,655...0,696]
3/3	[0,186...0,198]	[0,372...0,396]	[0,559...0,594]	[0,746...0,793]	[0,933...0,992]	[1,121...1,191]	[1,31...1,392]
	17 ≤ L < 18						
1/3	[0,099...0,105]	[0,198...0,21]	[0,297...0,314]	[0,396...0,42]	[0,496...0,525]	[0,596...0,631]	[0,696...0,737]
3/3	[0,198...0,209]	[0,396...0,419]	[0,594...0,629]	[0,793...0,839]	[0,992...1,05]	[1,191...1,261]	[1,392...1,473]
	18 ≤ L < 19						
1/3	[0,105...0,111]	[0,21...0,221]	[0,314...0,332]	[0,42...0,443]	[0,525...0,554]	[0,631...0,666]	[0,737...0,778]
3/3	[0,209...0,221]	[0,419...0,442]	[0,629...0,664]	[0,839...0,886]	[1,05...1,108]	[1,261...1,331]	[1,473...1,555]
	19 ≤ L < 20						
1/3	[0,111...0,116]	[0,221...0,233]	[0,332...0,349]	[0,443...0,466]	[0,554...0,583]	[0,666...0,701]	[0,778...0,819]
3/3	[0,221...0,233]	[0,442...0,466]	[0,664...0,699]	[0,886...0,932]	[1,108...1,167]	[1,331...1,401]	[1,555...1,637]

Примечание: L — длина корня.

допустить резорбцию костной ткани в зоне дефицита кости.

Принцип использования таблицы:

1) измерьте длину корня зуба и толщину костной ткани в пришеечной и апикальной третях вестибулярно или орально;

2) посмотрите рекомендуемую толщину костной ткани, рассчитанную после изменения вестибуло-орального наклона зуба;

3) на основании полученных данных планируйте перемещение зубов во фронтальном участке при ортодонтическом лечении.

Рассмотрим на примере зуба 3.3 запланированное изменение вестибуло-орального наклона. Из таблицы взяты данные по толщине костной ткани зуба 3.3 при состоянии протрузии и ретрузии. Нами зафиксированы и отображены в табл. 3 исходные значения: длина корня зуба (L в мм); толщина костной ткани с вестибулярной поверхности в пришеечной трети (ТКТ вест. 1/3 в мм), апикальной трети (ТКТ вест. 3/3 в мм).

Так, анализируя толщину костной ткани возле зуба 3.3 при протрузии в пришеечной трети, можно запланировать изменение торка зуба на допустимое (безопасное) число градусов, сверившись с универсальной таблицей, где длина корня зуба будет в диапазоне от 13 до 14 мм. Соответственно, можно безопасно перемещать зуб 3.3 на 9°, учитывая объем костной ткани в пришеечной трети. В апикальной трети дефицита кости в этом участке нет. У зуба 3.3 при ретрузии длина корня будет в диапазоне от 16 до 17 мм, соответственно мы можем безопасно перемещать зуб 3.3 на 3°, так как больше нам не позволяет имеющийся дефицит костной ткани в указанной зоне, в апикальной трети дефицита не наблюдается.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе обнаружено достаточное число исследований, которые описывают толщину кортикальной пластинки и альвеолярной кости у пациентов с патологическими

Таблица 2. Универсальная таблица линейных перемещений в костной ткани (мм) в зависимости от угла (градусы)

	8°	9°	10°	11°	12°	13°	14°	15°
	9 ≤ L* < 10							
1/3 вест	[0,422...0,468]	[0,475...0,528]	[0,529...0,588]	[0,583...0,648]	[0,638...0,709]	[0,693...0,77]	[0,748...0,831]	[0,804...0,893]
3/3 вест	[0,843...0,937]	[0,95...1,056]	[1,058...1,176]	[1,166...1,296]	[1,275...1,417]	[1,385...1,539]	[1,496...1,662]	[1,608...1,786]
	10 ≤ L < 11							
1/3 вест	[0,468...0,515]	[0,528...0,581]	[0,588...0,647]	[0,648...0,713]	[0,709...0,779]	[0,77...0,847]	[0,831...0,914]	[0,893...0,982]
3/3 вест	[0,937...1,031]	[1,056...1,161]	[1,176...1,293]	[1,296...1,425]	[1,417...1,559]	[1,539...1,693]	[1,662...1,828]	[1,786...1,965]
	11 ≤ L < 12							
1/3 вест	[0,515...0,562]	[0,581...0,634]	[0,647...0,705]	[0,713...0,778]	[0,779...0,85]	[0,847...0,923]	[0,914...0,997]	[0,982...1,072]
3/3 вест	[1,031...1,124]	[1,161...1,267]	[1,293...1,411]	[1,425...1,555]	[1,559...1,7]	[1,693...1,847]	[1,828...1,995]	[1,965...2,144]
	12 ≤ L < 13							
1/3 вест	[0,562...0,609]	[0,634...0,686]	[0,705...0,764]	[0,778...0,842]	[0,85...0,921]	[0,923...1]	[0,997...1,08]	[1,072...1,161]
3/3 вест	[1,124...1,218]	[1,267...1,373]	[1,411...1,528]	[1,555...1,685]	[1,7...1,842]	[1,847...2,001]	[1,995...2,161]	[2,144...2,322]
	13 ≤ L < 14							
1/3 вест	[0,699...0,795]	[0,686...0,739]	[0,764...0,823]	[0,842...0,907]	[0,921...0,992]	[1...1,077]	[1,08...1,164]	[1,161...1,25]
3/3 вест	[1,218...1,312]	[1,373...1,478]	[1,528...1,646]	[1,685...1,814]	[1,842...1,984]	[2,001...2,155]	[2,161...2,327]	[2,322...2,501]
	14 ≤ L < 15							
1/3 вест	[0,656...0,703]	[0,739...0,792]	[0,823...0,882]	[0,907...0,972]	[0,992...1,063]	[1,077...1,154]	[1,164...1,247]	[1,25...1,34]
3/3 вест	[1,312...1,405]	[1,478...1,584]	[1,646...1,763]	[1,814...1,944]	[1,984...2,126]	[2,155...2,309]	[2,327...2,493]	[2,501...2,679]
	15 ≤ L < 16							
1/3 вест	[0,703...0,75]	[0,792...0,845]	[0,882...0,94]	[0,972...1,037]	[1,063...1,134]	[1,154...1,231]	[1,247...1,33]	[1,34...1,429]
3/3 вест	[1,405...1,499]	[1,584...1,689]	[1,763...1,881]	[1,944...2,073]	[2,126...2,267]	[2,309...2,463]	[2,493...2,659]	[2,679...2,858]
	16 ≤ L < 17							
1/3 вест	[0,75...0,796]	[0,845...0,898]	[0,94...0,999]	[1,037...1,101]	[1,134...1,204]	[1,231...1,308]	[1,33...1,413]	[1,429...1,518]
3/3 вест	[1,499...1,593]	[1,689...1,795]	[1,881...1,998]	[2,073...2,203]	[2,267...2,409]	[2,463...2,617]	[2,659...2,826]	[2,858...3,037]
	17 ≤ L < 18							
1/3 вест	[0,796...0,843]	[0,898...0,95]	[0,999...1,058]	[1,101...1,166]	[1,204...1,275]	[1,308...1,385]	[1,413...1,496]	[1,518...1,608]
3/3 вест	[1,593...1,686]	[1,795...1,901]	[1,998...2,116]	[2,203...2,333]	[2,409...2,551]	[2,617...2,77]	[2,826...2,992]	[3,037...3,215]
	18 ≤ L < 19							
1/3 вест	[0,843...0,89]	[0,95...1,003]	[1,058...1,117]	[1,166...1,231]	[1,275...1,346]	[1,385...1,462]	[1,496...1,579]	[1,608...1,697]
3/3 вест	[1,686...1,78]	[1,901...2,006]	[2,116...2,233]	[2,333...2,462]	[2,551...2,692]	[2,77...2,924]	[2,992...3,158]	[3,215...3,394]
	19 ≤ L < 20							
1/3 вест	[0,89...0,937]	[1,003...1,056]	[1,117...1,176]	[1,231...1,296]	[1,346...1,417]	[1,462...1,539]	[1,579...1,662]	[1,697...1,786]
3/3 вест	[1,78...1,874]	[2,006...2,112]	[2,233...2,351]	[2,462...2,592]	[2,692...2,834]	[2,924...3,078]	[3,158...3,324]	[3,394...3,573]

наклонами зубов. Так, в 2007 г. на основании данных компьютерной томографии было описано положение резцов, верхушек корней зубов нижней челюсти и состояние костной ткани у пациентов с дистальной окклюзией и патологическими наклонами зубов, не находившихся на ортодонтическом лечении. Измерения проводили от верхушки корня зуба до внутренней границы кортикальной кости с вестибулярной и лингвальной сторон, отмечали углы наклона зубов, толщину костной ткани, окружающей зуб. Авторы работы сделали вывод о взаимосвязи угла вестибулярной костной ткани челюсти и угла наклона зубов, угла лингвальной кости и угла наклона резцов [12]. В

2009 г. другими исследователями также была изучена толщина костной ткани, однако не описана взаимосвязь угла наклона резцов и расстояния от вестибулярной и лингвальной кортикальных пластинок челюсти и верхушек корней зубов. Данное исследование подтверждает взаимосвязи угла наклона резцов с положением верхушек зубов и морфологией кости, окружающей зуб [13].

ВЫВОДЫ

КЛКТ обладает более высокой диагностической способностью с минимальной толщиной среза 0,2 мм, по сравнению с

Таблица 3. Сравнительная характеристика альвеолярной кости зуба 3.3 при состоянии протрузии и ретрузии

Зона измерения (мм)	Протрузия	Ретрузия	Достоверность
ТКТ вест. 1/3	0,73 ± 0,10	0,31 ± 0,05	$p < 0,001$
ТКТ вест. 3/3	3,39 ± 0,20	2,97 ± 0,12	$p > 0,05$
L корня	13,88 ± 0,24	16,71 ± 0,19	$p < 0,001$

Примечание: $p < 0,05$ — статистически значимые различия.

мультиспиральной КТ, использующей минимальный срез 1 мм, что диагностически не применимо в челюстно-лицевой области. Лучевая нагрузка при проведении КЛКТ составляет 61–134 мкЗв, при проведении ортопантомографии в 4 раза меньше, а при мультиспиральной КТ лучевая нагрузка 1,5–12,3 раза больше, чем в предложенном нами исследовании. КЛКТ дает преимущества по четкости изображения контуров и структур, позволяет более точно определить линейные и угловые параметры по установленным точкам. Использование универсальной таблицы дает возможность расчета необходимой толщины костной ткани на различных уровнях длины корня, при изменении вестибуло-орального наклона

зуба у пациентов с патологическими наклонами зубов позволяет рассчитать необходимую толщину костной ткани при планировании изменения торка резцов на этапе ортодонтического лечения. КЛКТ в совокупности с применением универсальной таблицы дает возможность наглядно оценить безопасное перемещение зуба и необходимую толщину костной ткани на различных уровнях корня перемещаемого зуба. Предлагаемая таблица упрощает диагностический этап при планировании ортодонтического лечения и помогает спланировать безопасное перемещение зуба с возможностью учета необходимой толщины костной ткани для зубов фронтальной группы.


Литература

1. Сингатуллина Д. Р., Хамитова Н. Х. Характер течения ретенционного периода у подростков после ортодонтического лечения в зависимости от состояния вегетативной нервной системы. Казанский медицинский журнал. 2012; 9 (4): 651–3.
2. Чибисова М. А., Орехова М. А., Серова Н. В. Клинико-рентгенологическая характеристика и алгоритм диагностического исследования на конусно-лучевом компьютерном томографе пациентов с заболеваниями пародонта. Лучевая диагностика и терапия. 2014; 4: 18–37.
3. Нанда Р. Биомеханика и эстетика в клинической медицине. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 388 с.
4. Vanden Bulcke MM, Dermaut LR, Sachdeva RC. Location of centers of resistance for anterior teeth during retraction using the laser reflection technique. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1987; 91: 375–84.
5. Dathe H, Nägerl H, Kubein-Meesenburg D. A caveat concerning center of resistance. Journal of Dental Biomechanics. 2013; 4: 1–7.
6. Дубинин А. Л., Няшин Ю. И., Осипенко М. А., Еловицова А. Н., Няшин М. Ю. Оптимизация ортодонтического перемещения зубов. Российский журнал биомеханики. 2016; 20 (1): 37–47.
7. Шкарин В. В., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Порфириадис М. П., Фомин И. В., Бородин В. А. Современные подходы к определению угла инклинации зубов при диагностике и планировании ортодонтического лечения. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (2): 156–165.
8. Ведешина Э. Г. Оптимизация современных методов диагностики и лечения пациентов с аномалиями и деформациями зубочелюстных дуг [диссертация]. Пятигорск, 2019; 371 с.
9. Доменюк Д. А., Гаража И. С., Карслиева А. Г., Ведешина Э. Г. и др. Применение достижений челюстно-лицевой рентгенологии в лечении зубочелюстных аномалий. Актуальные вопросы клинической стоматологии. В сборнике научных работ под редакцией Н. Н. Гаражи. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015; с. 119–23.
10. Вансванов А. М., Ильясова А. М., Ильясов А. М. Рентгенографическая и компьютерно-томографическая диагностика патологии челюстно-лицевой области. Вестник КазНМУ. 2014; 3 (2).
11. Дубинин А. Л., Осипенко М. А., Няшин Ю. И. Применение цифровых технологий при биомеханическом моделировании ортодонтического перемещения зубов. Российский журнал биомеханики. 2019; 23 (3): 359–74.
12. Yamada C, Kitai N, Kakimoto N, Muraami S, Furukawa S, Takada K. Spatial relationships between the mandibular central incisor and associated alveolar bone in adults with mandibular prognathism. Angle Orthod. 2007; 77: 766–72.
13. Yu Q, Pan X, Ji G, Shen G. The association between lower incisor inclination and morphology of the supporting alveolar bone — a cone-beam CT study. Int J Oral Sci. 2009; 1: 217–23.

References

1. Singatullina DR, Hamitova NH. Charakter techenija retencionnogo perioda u podrostkov posle ortodonticheskogo lechenija v zavisimosti ot sostojanija vegetativnoj nervnoj sistemy. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2012; 9 (4): 651–3.
2. Chibisova MA, Orekhova MA, Serova NV. Kliniko-rentgenologicheskaja harakteristika i algoritm diagnosticheskogo issledovanija na konusno-luchevom komp'juternom tomografe pacientov s zabolevanijami parodonta. Luchevaja diagnostika i terapija. 2014; 4: 18–37.
3. Nanda R. Biomihanika i iestetika v klinicheskoy medicine. M.: MEDpress-inform, 2009; 388 s.
4. Vanden Bulcke MM, Dermaut LR, Sachdeva RC. Location of centers of resistance for anterior teeth during retraction using the laser reflection technique. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1987; 91: 375–84.
5. Dathe H, Nägerl H, Kubein-Meesenburg D. A caveat concerning center of resistance. Journal of Dental Biomechanics. 2013; 4: 1–7.
6. Dubinin AL, Nyashin Yul, Osipenko MA, Elovikova AN, Nyashin MYu. Optimizacija ortodonticheskogo peremeshhenija zubov. Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2016; 20 (1): 37–47.
7. Shkarin VV, Domenyuk DA, Dmitrienko SV, Porfiradiis MP, Fomin IV, Borodina VA. Sovremennye podhody k opredeleniju ugla inklinacii zubov pri diagnostike i planirovanii ortodonticheskogo lechenija. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018; 25 (2): 156–65.
8. Vedeshina YeG. Optimizacija sovremennyh metodov diagnostiki i lechenija pacientov s anomalijami i deformacijami zubocheljustnyh dug [dissertacija]. Pjatigorsk, 2019; 371 s.
9. Domenyuk DA, Garazha IS, Karslieva AG, Vedeshina YeG, i dr. Primenenie dostizhenij cheljustno-licevoj rentgenologii v lechenii zubocheljustnyh anomalij Aktual'nye voprosy klinicheskoy stomatologii. V sbornike nauchnyh rabot pod redakciej N. N. Garazhi. Stavropol': Izd-vo StGMU, 2015; s. 119–23.
10. Vansvanov AM, Ilyasova AM, Ilyasov AM. Rentgenograficheskaja i komp'juterno-tomograficheskaja diagnostika patologii cheljustno-licevoj oblasti. Vestnik KazNMU. 2014; 3 (2).
11. Dubinin AL, Osipenko MA, Nyashin Yul. Primenenie cifrovih tehnologii pri biomehanicheskom modelirovanii ortodonticheskogo peremeshhenija zubov. Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2019; 23 (3): 359–74.
12. Yamada C, Kitai N, Kakimoto N, Muraami S, Furukawa S, Takada K. Spatial relationships between the mandibular central incisor and associated alveolar bone in adults with mandibular prognathism. Angle Orthod. 2007; 77: 766–72.
13. Yu Q, Pan X, Ji G, Shen G. The association between lower incisor inclination and morphology of the supporting alveolar bone — a cone-beam CT study. Int J Oral Sci. 2009; 1: 217–23.

ОЦЕНКА ТЕРМОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ВОСПРИНИМАЮЩЕГО МАТЕРИНСКОГО ЛОЖА ПОД ЦИЛИНДРИЧЕСКИЕ ДЕНТАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ

А. В. Иващенко , А. Е. Яблоков, В. С. Тлустенко, М. А. Постников, Н. В. Попов, В. П. Тлустенко, В. В. Тугушев, Н. И. Черезова, А. А. Мухина, Г. Н. Беланов


Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Установка дентальных имплантатов с применением механотронных устройств получила широкое применение в начале XXI в., наряду с классическим имплантологическим протоколом. Осложнения нередко обусловлены несоблюдением стандарта хирургического протокола проведения дентальной имплантации и, как следствие, повышением фокуса температуры в месте сверления костной ткани челюстей. Целью работы было оценить фокус температуры костной ткани в области установки дентального имплантата, проводимой по классической методике и с применением механотронной системы с различной степенью охлаждения. В качестве экспериментальной модели использовали авитальную скелетированную нижнюю челюсть поросенка вьетнамской вислобрюхой породы. В соответствии с классическим хирургическим протоколом было сформировано воспринимающее материнское ложе. Исследование проводили в трех режимах: при отсутствии подачи изотонического раствора, при незначительном его объеме (25–30 мл/мин) и при орошении раствором в соответствии с хирургическим протоколом (75 мл/мин). Температура подаваемого изотонического раствора составляла 25 °С. По результатам исследования, и классическая методика установки цилиндрических дентальных имплантатов, и их инсталляция с применением механотронной системы безопасны при условии соблюдения хирургического протокола и с достаточным объемом подаваемого изотонического раствора.

Ключевые слова: механотронная система, нагревание кости, дентальная имплантация

Вклад авторов: А. В. Иващенко — сбор и анализ клинических данных; В. П. Тлустенко — подготовка клинического материала, систематический анализ; М. А. Постников — сбор и анализ клинических данных; Н. В. Попов — обработка и анализ полученного материала; А. Е. Яблоков — подготовка клинического материала, сбор и анализ клинических данных; В. С. Тлустенко — анализ клинических данных; В. В. Тугушев — подготовка клинического материала; Н. И. Черезова — подготовка клинического материала; А. А. Мухина — подготовка клинического материала. Г. Н. Беланов — систематический анализ.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Самарского ГМУ (протокол № 209 от 3 февраля 2021 г.).

 **Для корреспонденции:** Александр Валериевич Иващенко
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099; s1131149@yandex.ru

Статья получена: 08.02.2021 **Статья принята к печати:** 23.03.2021 **Опубликована онлайн:** 08.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.013

ANALYSIS OF OSSEOUS TISSUE TEMPERATURE DURING PREPARATION OF RECIPIENT BED FOR CYLINDRICAL IMPLANTS

Ivashchenko AV , Yablokov AE, Tlustenko VS, Postnikov MA, Popov NV, Tlustenko VP, Tugushev VV, Cherezova NI, Mukhina AA, Belanov GN


Samara State Medical University, Samara, Russia

In the early 21st century, robot-assisted dental implant surgery became a popular alternative to classic implant placement protocols. Postoperative complications are often provoked by poor compliance with surgical guidelines for implant placement, resulting in the overheating of the osteotomy site. The aim of this study was to measure the temperature of osseous tissue at the dental implant site during classic and robot-assisted dental implant placement performed at different cooling modes. Avital skeletonized mandibles of Vietnamese pot-bellied pigs were used as an experimental model. The recipient bed was prepared following the classic surgical protocol. Three cooling modes were tested: no irrigation, irrigation with sterile saline at 25–30 ml/min and standard 75 ml/min irrigation recommended by the standard surgical protocol. The temperature of the isotonic solution was 25 °C. The study showed that both classic and robot-assisted dental implant placement techniques are safe if there is sufficient irrigation and good compliance with the surgical protocol.

Keywords: robot-assisted system, bone heating, dental implant placement

Author contribution: Ivashchenko AV, Postnikov MA collected and analyzed clinical data; Tlustenko VP did organizational work and conducted the experiment; performed systematic analysis; Popov NV performed statistical analysis of the obtained data; Yablokov AE did organizational work and conducted the experiment, collected and analyzed clinical data; Tlustenko VS analyzed clinical data. Tugushev VV, Cherezova NI, Mukhina AA did organizational work and conducted the experiment; Belanov GN — sistematic analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Samara State Medical University (Protocol 209 dated February 3, 2021).

 **Correspondence should be addressed:** Alexander V. Ivashchenko
Chapaevskaya, 89, Samara, 443099; s1131149@yandex.ru

Received: 08.02.2021 **Accepted:** 23.03.2021 **Published online:** 08.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.013

Установка дентальных имплантатов с применением механотронных устройств получила широкое применение наряду с классическим имплантологическим протоколом [1, 2]. Ключевым фактором, ведущим к осложнениям, является несоблюдение стандарта хирургического протокола проведения дентальной имплантации и, как следствие, повышение фокуса температуры в месте сверления костной ткани челюстей [3, 4]. Повышение температуры выше 48 °С вызывает термический

ожог стромы костной ткани челюстей и разрушение белков. Вышеописанные явления ведут к отсутствию остеоинтеграции дентальных имплантатов и их отторжению [4–6].

Основной пусковой механизм термического ожога костной ткани при ее сверлении под дентальный имплантат — нарушение режимов резания кости (скорость вращения фрез — выше 1200 об./мин, скорость подачи изотонического раствора — ниже 70 мл/мин) [7–10]. При

использовании механотронных устройств необходимо максимальное орошение (100 мл/мин). Число применений каждой из фрез по рекомендации производителей (Dentium, Израиль; MIS, Израиль; и др.) не должно быть более 40–45 раз [11–13]. В процессе формирования воспринимающего материнского ложа недопустимо дискретное орошение операционного поля при классической и механотронной методике установки дентальных имплантатов [14, 15].

Целью исследования было провести оценку фокуса температуры костной ткани в области установки дентального имплантата, проводимой по классической методике и с применением механотронной системы с различной степенью охлаждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по выявлению ответа костной ткани альвеолярной части челюсти на препарирование воспринимающего материнского ложа проводили на 15 поросятах вьетнамской вислобрюхой породы, которым устанавливали цилиндрические дентальные имплантаты. Воспринимающее материнское ложе в костной ткани формировали при помощи наконечника физиодиспенсера, закрепленного в механотронном устройстве (скорость вращения фрез — от 800 до 1500 об./мин.)

Во всех трех экспериментальных группах ирригацию воспринимающего костного ложа проводили с учетом классического протокола дентальной имплантации. Имплантаты вводили в подготовленное ложе при торке от 30 до 45 Нсм. Всего установили 30 цилиндрических имплантатов (Dentium® Израиль), диаметр имплантатов составлял $3,6 \times 8,0$ мм.

В зависимости от применяемых для препарирования ложа скорости вращения и инструмента животных разделили на три группы (табл. 1).

Выбор топографии установки имплантатов был обусловлен тождественностью плотности костной ткани челюстных костей у экспериментальных животных с плотностью человеческих.

Перед проведением экспериментальных и клинических исследований нами был разработан расчетный эксперимент по определению максимальной оптимальной температуры при формировании воспринимающего материнского ложа при установке дентальных имплантатов. Расчет проводили в программной среде ANSYS 19.2 (Cadferm Company; США) (рис.).

В процессе формирования материнского ложа под дентальный имплантат проводили оценку температуры костного матрикса в трех позициях: в апикальной области костной фрезы; непосредственно на вершине альвеолярной части в области сформированного ложа; в воспринимающем материнском ложе под дентальный имплантат сразу после извлечения формирующей фрезы.

При построении расчетной модели учитывали, что сила оказываемого давления на костную ткань фрезой и время сверления костной ткани оставались постоянными.

Проведенный нами расчет термодинамических состояний в костной ткани подтверждает факт, что увеличение скорости вращения до 1500 об./мин при сохранении основных режимов резания провоцирует пропорциональное повышение $t^{\circ}\text{C}$ до критического показателя $60,2^{\circ}\text{C}$. При увеличении скорости оборотов режущего инструмента с 800 до 1500 об./мин происходил рост максимального температурного градиента от $37,6$ до $60,2^{\circ}\text{C}$ (на $22,6^{\circ}\text{C}$).

Исследование проводили в трех режимах: при отсутствии подачи изотонического раствора, при незначительном его объеме (25–30 мл/мин) и при орошении раствором в соответствии с хирургическим протоколом (75 мл/мин). Температура подаваемого изотонического раствора составляла 25°C .

Кроме того, изучали ответ костной ткани скелетированного участка челюсти свиньи с использованием механотронной системы для установки дентальных имплантатов конструкции авторов [16]. Аналогично, как и в эксперименте по классическому методу, устанавливали цилиндрический дентальный имплантат (Dentium; Корея) с помощью наконечника физиодиспенсера «Surgic XT+» (Япония).

Таблица 1. Экспериментальные режимы резания костной ткани при формировании материнского ложа

Группа исследования	Режущий инструмент	Скорость вращения фрезы (об./мин)	Число установленных дентальных имплантатов	Проекция установленных дентальных имплантатов (ед.)
№ 1	Направляющая фреза Lindemann	800	10	3.5 – 2 ед. 4.6 – 3 ед. 3.6 – 2 ед. 3.2 – 1 ед. 4.1 – 1 ед. 3.3 – 1 ед.
	Начальная фреза Lindemann	800		
	Финишная фреза	800		
	Кортикальная фреза	600		
	Имплантовод	30–45 Нсм		
№ 2	Направляющая фреза Lindemann	1200	10	3.4 – 2 ед. 4.5 – 1 ед. 3.3 – 3 ед. 3.2 – 1 ед. 4.2 – 2 ед. 3.1 – 1 ед.
	Начальная фреза Lindemann	1200		
	Финишная фреза	1200		
	Кортикальная фреза	1000		
	Имплантовод	30–45 Нсм		
№ 3	Направляющая фреза Lindemann	1500	10	3.6 – 2 ед. 4.2 – 1 ед. 3.3 – 2 ед. 4.2 – 1 ед. 4.5 – 3 ед. 4.6 – 1 ед.
	Начальная фреза	1500		
	Lindemann	1500		
	Финишная фреза	1500		
	Кортикальная фреза	1200		
	Имплантовод	30–45 Нсм		

Сверление костной ткани по аналогии осуществляли в трех режимах: с использованием изотонического раствора в соответствии с хирургическим протоколом (75 мл/мин), при недостаточном его объеме (до 30 мл/мин) и при отсутствии орошения раствором. Температура подаваемого изотонического раствора составляла 25 °С.

Пилотную фрезу устанавливали в наконечник физиодиспенсера, закрепленного в суппорте РАС. Под визуальным контролем врача и с использованием джойстика костную фрезу подвели робот-ассистированной системой к месту сверления. Топографию места сверления определяли в соответствии с дооперационным планом, затем активизировали автоматический протокол сверления костной ткани. После завершения робот-ассистированная система выводила костную фрезу из полости рта для ее замены на формирующую.

Проведение термометрического исследования проводили с использованием инфракрасного термометра Testo 104-ir (Testo AG; Германия). До проведения экспериментального исследования скелетированную нижнюю челюсть животного держали в дистиллированной воде ($t = 45$ °С) экспозицией 10 мин. Температура участка костной ткани нижней челюсти до начала сверления составляла 36,8 °С.

В экспериментальном исследовании наибольший процент установленных дентальных имплантатов распределялся следующим образом: в группе № 1 — третий сектор (6 ед. — 60%), четвертый сектор (4 ед. — 40%); в группе № 2 — третий сектор (7 ед. — 70%), четвертый сектор (3 ед. — 30%); в группе № 3 — третий сектор (5 ед. — 50%), четвертый сектор (5 ед. — 50%).

В рамках эксперимента, проводимого на авитальной костной ткани нижней челюсти экспериментального животного, осуществляли мониторинг фокуса температуры костного матрикса в области установки дентального

имплантата. Максимальные температурные значения при третьем режиме сверления доходили до 61,5 °С. При сверлении костной ткани нижней челюсти при втором режиме температурный показатель фиксировали на отметке 52 °С. Наиболее благоприятный фокус температуры был выявлен в первом режиме резания и составил 39,1 °С.

Перед началом сверления костной ткани проводили термометрический мониторинг у всех экспериментальных животных. В среднем показатели варьировали от 38,5 до 39,1 °С.

В зависимости от режима резания костной ткани нами была проведена дифференцировка скорости вращения рабочего инструмента, температуры нагрева и времени сверления костной ткани (табл. 2).

Измерение температурного нагрева костной ткани во время формирования ложа под дентальный имплантат показало, что средняя температура составила 39,1 °С. Данный параметр близок к естественной температурной норме экспериментальных животных. Повышение температуры выше 60 °С при подготовке воспринимающего материнского ложа вызывает максимальный нагрев костной ткани, значительно превышающий физиологические нормы.

Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в основной группе по сравнению с контрольной, т. е. снижение относительного риска, составило 400%. Данная величина с известным доверительным интервалом вероятности (при 95%-м ДИ) соответствует клинически значимому эффекту (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При использовании классической методики установки дентального имплантата (начальная температура участка нижней челюсти экспериментального животного составляла

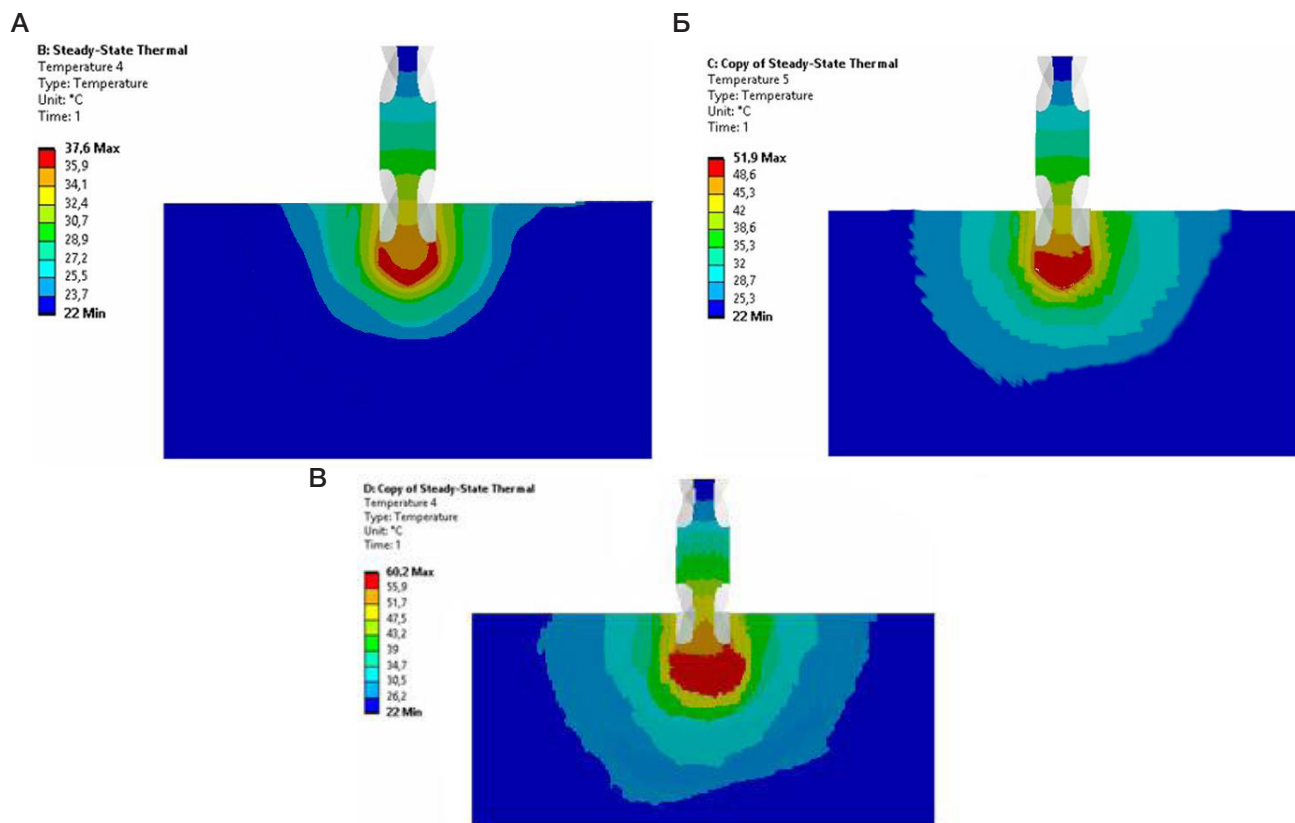


Рис. Результаты численного моделирования теплового состояния процесса резания костной ткани при дентальной имплантации. **А.** Градиент температуры от 22 до 37,6 °С (800 об./мин). **Б.** Градиент температуры от 22 до 51,9 °С (1200 об./мин). **В.** Градиент температуры от 22 до 60,2 °С (1500 об./мин)

Таблица 2. Соотношение температуры нагревания костной ткани и режима сверления при дентальной имплантации

Режимы	Характеристики сверления		
	Скорость вращения режущего инструмента (об./мин.)	Фокус температуры костной ткани в проекции имплантата (°C)	Время сверления кости (с)
1	800	39,1 ± 0,22	45
2	1200	52 ± 0,37	45
3	1500	61,5 ± 0,43	45

36,8 °C) при отсутствии подачи изотонического раствора температура участка кости в области сверления повышалась до 41,3 °C (работа фрезы в течение 5 с). Когда осуществляли недостаточное орошение костной ткани раствором (до 30 мл/мин) при экспозиции работы фрезы в течение 5 с температура костной ткани в области воспринимающего материнского ложа достигала 39,4 °C. В эксперименте, где орошение проводили в достаточном объеме (75 мл/мин), температура костной ткани находилась на уровне 36,9 °C.

При формировании воспринимающего материнского ложа фрезой в течение 10 с происходил нагрев костного матрикса до значений 51,5 °C (при отсутствии подачи изотонического раствора), 43,2 °C (при недостаточном орошении), 39,6 °C (при соблюдении хирургического протокола). Температурные значения выше 45 °C приводят к необратимым изменениям в костном матриксе.

При создании воспринимающего материнского ложа под цилиндрический дентальный имплантат с использованием механотронной системы авторской конструкции применяли аналогичный, как и при классическом методе, скелетированный участок нижней челюсти экспериментального животного (начальная температура была максимально приближена к человеческой и составляла 36,8 °C). При отсутствии орошения изотоническим раствором операционного поля температура участка кости в области сверления повышалась до 42,4 °C (работа фрезы в течение 5 с). Когда осуществляли недостаточное орошение костной ткани раствором (до 30 мл/мин) и экспозиции работы фрезы в течение 5 с, температура костной ткани в области воспринимающего материнского ложа составляла 38,2 °C. В эксперименте, где орошение проводили в достаточном объеме (75 мл/мин), температура костной ткани находилась на уровне 37,1 °C.

При формировании воспринимающего материнского ложа фрезой в течение 10 с происходил нагрев костного матрикса до значений 53,9 °C (при отсутствии подачи изотонического раствора), 45,7 °C (при недостаточном орошении), 38,9 °C (при соблюдении хирургического протокола).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время общепринятого мнения об оптимальной скорости сверления нет. Первые исследования по этой проблеме показали, что температура кости пропорциональна скорости сверления [17]. Однако это верно только для скорости 10 000 об./мин, что подтверждено и более поздними исследованиями [18]. Ни в одном из исследований не было обнаружено достоверных изменений температуры при сверлении трупной кости человека со скоростью 345–2900 об./мин. Это означало, что повышение температуры больше зависело от давления при сверлении, чем от скорости. Было доказано, что сверление кортикальной кости крупного рогатого скота на низкой скорости и минимальном давлении вызывает такое же повышение температуры, что и сверление на высокой скорости и с более высокой нагрузкой давления. Именно увеличение скорости и давления при сверлении позволяют эффективно провести остеотомию [19]. При скорости сверления менее 250 об./мин происходит сильная фрагментация костной ткани по краю формируемого дефекта.

ВЫВОДЫ

Результаты оценки термометрических данных костной ткани при формировании воспринимающего материнского ложа под цилиндрические дентальные имплантаты показали,

Таблица 3. Оценка эффективности лечения по показателям доказательной медицины

Группа	Положительный эффект		
	Есть	Нет	Всего
Основная	5	0	5
Контрольная	15	0	15
ЧИЛ	100,00%		
ЧИК	20,00%		
ОР	500,00%		
СОР	400,00%		
САР	80,00%		
ЧБНЛ	1,3		
Шанс (основная)	–		
Шанс (контрольная)	0,3		
ОШ	–		

Примечание: ЧИЛ — частота исходов лечения; ЧИК — частота неблагоприятных исходов; ОР — относительный риск; СОР — относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента; ОШ — отношение шансов.

что и классическая методика установки цилиндрических дентальных имплантатов, и их инсталляция с применением механотронной системы рекомендованы к клиническому применению при условии соблюдения хирургического протокола и с достаточным объемом подаваемого

изотонического раствора. Для исключения опасности термического поражения костной ткани следует соблюдать хирургический протокол, а также контролировать достаточный объем орошения изотоническим раствором места сверления костной ткани под цилиндрический дентальный имплантат.

Литература

1. Müller H-D, Caballe-Serrano J, Lussi A, Gruber R. Inhibitory effect of saliva on osteoclastogenesis in vitro requires toll-like receptor 4 signaling. *Clin Oral Investig*. 2017; 21 (8): 2445–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2041-7>.
2. Ballantyne E. Bisphosphonates: possible modes of action and implications for dental implant treatment. A review of the literature. *J Gen Pract*. 2015; 192. Available from: <https://doi.org/10.4172/2329-9126.1000192>
3. Duyck J, Corpas L, Vermeiren S, Ogawa T, Quirynen M, Vandamme K, Jacobs R, Naert I. Histological, histomorphometrical, and radiological evaluation of an experimental implant design with a high insertion torque. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21: 877–84. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01895.x.
4. Bertollo N, Milne HRM, Ellis LP, Stephens PC, Gillies RM, Walsh WR. A comparison of the thermal properties of 2- and 3-fluted drills and the effects on bone cell viability and screw pull-out strength in an ovine model. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010; 25: 613–7.
5. Funato A, Ogawa T. Photofunctionalized dental implants: a case series in compromised bone. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2013; 28 (6): 1589–601. DOI: 10.11607/jomi.3232.
6. Tonelli P, Duvina M, Barbato L, et al. Bone regeneration in dentistry. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8 (3): 24–28.
7. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009; 20 (supplement 4): 185–206. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x.
8. Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A*. 2017; 105 (7): 2075–89.
9. Calvo-Guirado JL, Ortiz-Ruiz AJ, Negri B, López-Marí L, Rodríguez-Barba C, Schlottig F. Histological and histomorphometric evaluation of immediate implant placement on a dog model with a new implant surface treatment. *Clinical Oral Implants Research*. 2010; 21 (3): 308–15. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01841.x.
10. Белиевская П. П., Мингазева А. З. Влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на метаболизм костной ткани при дентальной имплантации. *Проблемы стоматологии*. 2012; 5: 38–42.
11. Киселева И. В., Стрельников В. Н., Слюсарь Н. Н., Кочкуров О. В. Новые подходы к диагностике состояния костной ткани челюстей у пациентов после реконструктивных операций и проведенной имплантации. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014; 12 (1): 30–32.
12. Горобец С. М., Романенко И. Г., Джерелей А. А. и др. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017; 20 (2): 208–14.
13. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*. 1983; 50: 101–7.
14. Hillery M, Shuaib I. Temperature effects in the drilling of human and bovine bone. *J Mater Process Technol*. 1999; 92: 302–8.
15. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amourig Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*. 2017; 23 (7): 844–54. DOI: 10.1016/j.dental.2006.06.025.
16. Яблоков А. Е., Иващенко А. В., Кондрашин Д. В., авторы, патентообладатели. Стоматологический робот. Патент РФ № 2700542. 17.09.2019.
17. Negri B. Bone regeneration in dentistry. *Biomed Mater Res Part A*. 2019; 110 (2): 116–29.
18. Warnke PH, Voss E, Russo PAJ, et al. Antimicrobial peptide coating of dental implants: biocompatibility assessment of recombinant human beta defensin-2 for human cells. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2013; 28 (4): 982–8. DOI: 10.11607/jomi.2594.
19. Webster TJ, Eijffor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials*. 2014; 25 (19): 4731–9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.002.

References

1. Müller H-D, Caballe-Serrano J, Lussi A, Gruber R. Inhibitory effect of saliva on osteoclastogenesis in vitro requires toll-like receptor 4 signaling. *Clin Oral Investig*. 2017; 21 (8): 2445–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2041-7>.
2. Ballantyne E. Bisphosphonates: possible modes of action and implications for dental implant treatment. A review of the literature. *J Gen Pract*. 2015; 192. Available from: <https://doi.org/10.4172/2329-9126.1000192>
3. Duyck J, Corpas L, Vermeiren S, Ogawa T, Quirynen M, Vandamme K, Jacobs R, Naert I. Histological, histomorphometrical, and radiological evaluation of an experimental implant design with a high insertion torque. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21: 877–84. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01895.x.
4. Bertollo N, Milne HRM, Ellis LP, Stephens PC, Gillies RM, Walsh WR. A comparison of the thermal properties of 2- and 3-fluted drills and the effects on bone cell viability and screw pull-out strength in an ovine model. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010; 25: 613–7.
5. Funato A, Ogawa T. Photofunctionalized dental implants: a case series in compromised bone. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2013; 28 (6): 1589–601. DOI: 10.11607/jomi.3232.
6. Tonelli P, Duvina M, Barbato L, et al. Bone regeneration in dentistry. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8 (3): 24–28.
7. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009; 20 (supplement 4): 185–206. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x.
8. Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A*. 2017; 105 (7): 2075–89.
9. Calvo-Guirado JL, Ortiz-Ruiz AJ, Negri B, López-Marí L, Rodríguez-Barba C, Schlottig F. Histological and histomorphometric evaluation of immediate implant placement on a dog model with a new implant surface treatment. *Clinical Oral Implants Research*. 2010; 21 (3): 308–15. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01841.x.
10. Believskaya RR, Mingazeva AZ. Vliyaniye ossein-gidroksiapatitnogo kompleksa na metabolizm kostnoy tkani pri dental'noy implantatsii. *Problemy stomatologii*. 2012; 5: 38–42. Russian.
11. Kiseleva IV, Strel'nikov VN, Slyusar NN, Kochukov OV. Novye podkhody k diagnostike sostoyaniya kostnoy tkani chelyustey u patsientov posle rekonstruktivnykh operatsiy i provedennoy implantatsii. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 12 (1): 30–32. Russian.
12. Gorobec SM, Romanenko IG, Dzhereley AA, i dr. Faktory riska razvitiya vospalitel'nykh oslozhneniy dental'noj implantatsii. *Tavricheskij*

- mediko-biologicheskij vestnik. 2017; 20 (2): 208–14. Russian.
13. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent.* 1983; 50: 101–7.
 14. Hillery M, Shuaib I. Temperature effects in the drilling of human and bovine bone. *J Mater Process Technol.* 1999; 92: 302–8.
 15. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials.* 2017; 23 (7): 844–54. DOI: 10.1016/j.dental.2006.06.025.
 16. Jablovkov AE, Ivashchenko AV, Kondrashin DV, avtory, patentoobladateli. Stomatologicheskij robot. Patent RF # 2700542. 17.09.2019.
 17. Negri B. Bone regeneration in dentistry. *Biomed Mater Res Part A.* 2019; 110 (2): 116–29. Russian.
 17. Negri B. Bone regeneration in dentistry. *Biomed Mater Res Part A.* 2019; 110 (2): 116–29.
 18. Warnke PH, Voss E, Russo PAJ, et al. Antimicrobial peptide coating of dental implants: biocompatibility assessment of recombinant human beta defensin-2 for human cells. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2013; 28 (4): 982–8. DOI: 10.11607/jomi.2594.
 19. Webster TJ, Ejiogor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials.* 2014; 25 (19): 4731–9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.002.

РАЗРАБОТКА НОМЕНКЛАТУРЫ ПОНЯТИЙ И ЛОГИЧЕСКИХ СХЕМ ПО АМБУЛАТОРНОМУ ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

И. С. Осмоловский [✉], Т. В. Зарубина, Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов, А. А. Клименко

Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Подагра является системным тофусным заболеванием, для которого характерны отложение в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающееся в связи с этим воспаление. Диагностика подагры в среднем по России длится до 8 лет. Этого времени достаточно для развития различных осложнений (например, подагрической нефропатии) и инвалидизации пациента. Необходимы стратегии улучшения качества оказываемой помощи пациентам. К одной из таких стратегий можно отнести создание экспертной системы, которая могла бы помочь специалистам заподозрить подагру и рекомендовать тактику ее лечения. Основой экспертной системы является база знаний. Целью исследования было сформировать номенклатуру медицинских понятий и логических схем ведения пациентов при диагностике и лечении подагры для разработки экспертной системы. В ходе разработки номенклатуры было собрано 1174 понятия, которые легли в основу 40 логических схем по диагностике подагры и 50 логических схем лечения заболевания. Все указанные информационные модели верифицированы экспертами.

Ключевые слова: онтология, база знаний, экспертная система, система поддержки принятия врачебных решений, подагра

Вклад авторов: И. С. Осмоловский — формирование и техническая верификация информационных объектов (номенклатуры медицинских понятий и логических схем диагностики и лечения подагры), анализ предоставленной экспертами информации, написание технической части рукописи и формирование таблиц и рисунков; Т. В. Зарубина — общее руководство, дизайн исследования, подготовка рукописи, анализ предоставленной экспертами информации, техническая верификация информационных объектов; Н. А. Шостак, А. А. Клименко, А. А. Кондрашов — сбор информации для создания информационных объектов, клиническая верификация информационных объектов, написание клинической части рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 192 от 27 января 2020 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Иван Сергеевич Осмоловский
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; osmolovsky_ivan@bk.ru

Статья получена: 03.03.2021 **Статья принята к печати:** 01.04.2021 **Опубликована онлайн:** 17.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.014

DEVELOPMENT OF MEDICAL NOMENCLATURE AND ALGORITHMS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GOUT IN OUTPATIENT SETTINGS

Osmolovsky IS [✉], Zarubina TV, Shostak NA, Kondrashov AA, Klimenko AA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Gout is a chronic systemic disease characterized by the deposition of monosodium urate crystals in various tissues and inflammation. In Russia, time to diagnosis may be as long as 8 years. This leads to serious complications, such as urate nephropathy, and disability. Effective strategies are needed to improve the quality of medical care for gout patients. One of such strategies is creation of an expert system to aid the clinician in establishing the diagnosis and selecting adequate therapy. The cornerstone of an expert system is a knowledge base. The aim of this paper was to develop a medical nomenclature and algorithms for the diagnosis and treatment of gout that will be used to create an expert system in the future. A total of 1,174 entities were selected that laid the basis for 40 diagnostic and 50 treatment algorithms for gout patients. All informational models were verified by the expert panel.

Keywords: ontology, knowledge base, expert system, CDSS, clinical decision support system, gout

Author contribution: Osmolovsky IS built and performed technical verification of the medical nomenclature and algorithms for the diagnosis and treatment of gout, analyzed information provided by the expert panel, wrote the technical section of the paper and prepared figures and tables; Zarubina TV proposed the design of the study, supervised the study, analyzed information provided by the expert panel and performed technical verification of the informational objects; Shostak NA, Kondrashov AA, Klimenko AA collected data for the informational objects, performed clinical verification of the informational objects and wrote the clinical section of this paper.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol № 192 dated January 27, 2020).

✉ **Correspondence should be addressed:** Ivan S. Osmolovsky
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; osmolovsky_ivan@bk.ru

Received: 03.03.2021 **Accepted:** 01.04.2021 **Published online:** 17.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.014

Подагра — хроническое системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Заболевание распространено среди 1–2% взрослого населения [1]. Для контроля подагры эффективен терапевтический подход «лечение до достижения целевого уровня уратов сыворотки крови», обозначенный в современных клинических рекомендациях. Долгосрочное снижение уровня мочевой кислоты до уровня менее 360 мкмоль/л приводит к растворению кристаллов и в итоге к подавлению обострений заболевания. Однако

показатели своевременности начала и продолжения уратснижающей терапии до достижения цели во всем мире очень низки, и, следовательно, достижение лабораторных целевых значений мочевой кислоты в сыворотке крови регистрируется нечасто [1]. Необходимы стратегии улучшения качества оказываемой помощи пациентам.

Длительность времени установления диагноза подагры в России достигает 4–8 лет с момента первого приступа подагрического артрита [2–5], что приводит к появлению тяжелых осложнений и развитию коморбидных состояний.

Причин длительной постановки диагноза «подагра» существует много. Одна из проблем заключается в

недостатке врачей-специалистов (врачей-ревматологов) в поликлиниках и других медицинских учреждениях. Согласно российскому законодательству [6], рекомендуется иметь одного врача-ревматолога на 30 000 человек населения. Однако реальное число специалистов на местах составляет 0,07 на 10 000 человек или 0,21 на 30 000 человек, что в 5 раз меньше рекомендуемого [7, 8]. Таким образом, происходит задержка в получении пациентами качественной и квалифицированной помощи.

Еще одна проблема связана с отсутствием возможности проведения поляризационной микроскопии, являющейся «золотым стандартом» в диагностике подагры [1, 9]. Метод не является «рутинным», не может быть масштабно использован на местах, более того, его могут применять только подготовленные специалисты [4, 9]. Все эти причины приводят к тому, что врачи вынуждены устанавливать диагноз на основании исключительно клинических признаков, что служит причиной возникновения ошибочной трактовки состояния при первичном обращении пациентов [10].

Современные технологические возможности способны снизить число врачебных ошибок и улучшить качество оказываемой помощи пациенту. Одна из таких возможностей — разработка и применение систем поддержки принятия врачебных решений, которые ведут с конца 1960-х — начала 1970-х гг. [11–13]. За более чем 50-летнее развитие этого направления был создан большой пул решений, многие из которых применяют и в настоящее время. В целом существующие решения могут быть разделены на две группы [14]:

- системы, основанные на машинном обучении: генетические алгоритмы, искусственные нейронные сети, методы опорных векторов и многие другие [15];
- системы, основанные на знаниях, в частности, экспертные системы [13].

Системы, основанные на машинном обучении (например обработка медицинских изображений), имеющие крупные базы данных (от нескольких тысяч случаев) и не требующие объяснения принятого решения системой специалисту, хорошо зарекомендовали себя в различных областях медицины. Однако для оказания поддержки принятия решений при диагностике и лечении подагры больше подходят системы, основанные на знаниях и позволяющие сформировать экспертные системы при отсутствии баз данных достаточного объема. Они могут быть основаны на текстологических источниках и экспертных знаниях и позволяют формировать обоснованные решения [12, 13, 16].

Созданием базы знаний занимается инженерия знаний, разрабатывающая различные методы их извлечения, структуризации и формализации. На текущем этапе развития инженерии знаний существует несколько устоявшихся моделей представления знаний, в частности, продукционные модели, фреймы, семантические сети и др. [12, 13, 17]. Однако существуют особенности знаний предметной области (модульность, противоречивость, неполнота и др.), которые сложно отобразить в существующих моделях [12]. Один из способов, позволяющих обойти подобного рода сложности, — использование онтологического подхода, в рамках которого рассматривают формирование номенклатуры медицинских понятий со строгим пониманием значения каждой сущности в отдельности и созданием их иерархии [12].

Онтология — формальная спецификация разделяемой концептуальной модели, т. е. по сути онтологией является абстрактная модель предметной области, описывающая

систему понятий данной области в явном виде, которая принята определенным сообществом и представлена в формализованном виде [12, 13]. Принятым вариантом отображения онтологии являются семантические сети, т. е. совокупность концептов, объединенных связями, однако онтология может быть представлена любым другим методом представления знаний, например фреймами или продукционными правилами.

Таким образом, создание онтологии является одним из ключевых этапов разработки экспертной системы, с помощью которой специалист сможет получить всю необходимую информацию по заболеванию, но для того, чтобы разработать онтологическую модель предметной области, требуется использовать номенклатуру медицинских понятий и логические схемы по диагностике и лечению [12, 13], однако на сегодняшний день не существует подобных информационных объектов.

Цель работы — разработать формализованные схемы диагностики и лечения подагры в условиях амбулаторной помощи для построения экспертной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным источником для формирования номенклатуры медицинских понятий и схем по диагностике и лечению подагры были федеральные клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации [1]. Дополнительно использовали материалы, представленные в государственном реестре лекарственных средств [18], а также современные монографии и статьи.

Критерии подбора экспертов при разработке экспертных систем или аналогичных продуктов не регламентированы в отечественных нормативно-правовых актах в явном виде, поэтому были использованы формальные показатели их профессиональной компетентности (ученая степень, занимаемая должность, стаж работы в области ревматологии более 8 лет). Собранный группа экспертов-ревматологов, терапевтов состояла из трех высококвалифицированных специалистов кафедры факультетской терапии им. А. И. Нестерова лечебного факультета Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова.

Разработку и ведение схем диагностики и лечения подагры осуществляли с помощью программных продуктов MS Excel (Microsoft; США), MS Excel Online (Microsoft; США) и MS Visio (Microsoft; США).

Разработка номенклатуры медицинских понятий в области диагностики и лечения подагры состояла из нескольких этапов:

- с помощью текстологических методов извлечения знаний осуществляли выделение понятий;
- каждый эксперт независимо от других специалистов осуществлял корректирование номенклатуры (изменение/добавление/удаление выделенных понятий);
- полученные результаты валидировали методом сопоставления и методом общего голосования.

Метод сопоставления заключался в следующем. Каждому эксперту выдавали версию номенклатуры, сформированной на основе текстологических источников. Эксперты корректировали номенклатуру независимо друг от друга. Полученные версии сопоставляли между собой и выявляли различия, которые в дальнейшем выносили на общее голосование с целью итогового наполнения финальной номенклатуры понятий новыми позициями.

Схемы диагностики разрабатывали на основе международной классификации ACR/EULAR 2015.

Схемы лечения строили на сведениях из клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России [1, 19]. Разработка схем включала этапы, похожие на таковые при создании номенклатуры понятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Номенклатура медицинских понятий

Разработка номенклатуры медицинских понятий по диагностике и лечению подагры является многоэтапным процессом, результатом которого стало выделение 1174 понятий. В ходе разработки возникла необходимость сформировать ряд требований, для того чтобы предупредить чрезмерное расширение номенклатуры позициями, в дальнейшем не используемыми специалистом при принятии врачебных решений.

1. Выделять понятия, которые используют только при диагностике и лечении подагры. Понятия, которые не касаются данного заболевания, не включать в номенклатуру. Например, понятия «Изжога» или «Язва желудка» не используют в диагностике или лечении подагры, поэтому они не были включены в номенклатуру.

2. Извлекать уточненные понятия. Например, понятие «Мочевая кислота» не включать в номенклатуру, поскольку термин не является в достаточной степени детализированным: мочевую кислоту изучают в сыворотке крови, в моче пациента, синовиальной жидкости и др. и она имеет различные показатели нормы, используемые в ходе диагностики заболевания или контроля лечения пациента. Поэтому термин необходимо уточнить до «Сывороточный уровень мочевой кислоты». При добавлении понятия в номенклатуру осуществляли его маппинг с терминологической базой данных SNOMED, что позволило детализировать ряд понятий.

3. Формировать синонимичные группы понятий. Отдельные медицинские школы могут использовать различные термины для описания одного и того же явления. Такие понятия необходимо добавлять в номенклатуру медицинских понятий и объединять в синонимичные группы, которые описывают определенное явление в медицине. Например, «Подагра интермиттирующего течения вне обострения» и «Подагра. Межприступный период».

В рамках синонимичной группы необходимо выделять основное понятие, которое в дальнейшем будет использоваться системой, и синонимичные понятия, которые перенаправят систему на основное понятие. Обычно за основное понятие принимают наиболее часто используемое. Все сокращения и аббревиатуры считают синонимами.

4. Извлекать обобщающие понятия для группировки уточненных понятий. Например, понятие «Тофус» обобщает группу понятий «Подкожный тофус», «Внутрикостный тофус» и др.

5. Выделять в качестве лекарственных препаратов исключительно действующие вещества. Не включать в номенклатуру торговые наименования.

6. Извлекать количественные понятия. Например, «Сывороточный уровень мочевой кислоты» необходимо сопроводить указанием референтных интервалов.

Перед началом работы над номенклатурой медицинских понятий экспертная группа сформулировала перечень конечных диагнозов по подагре на основе собственного опыта и верифицированных источников литературы [1, 19]. Диагноз состоит из клинической стадии подагры и функционального класса пораженного сустава (табл. 1).

По окончании работы с текстологическими источниками номенклатура медицинских понятий в области диагностики подагры включала 132 основных и 77 синонимичных понятий, после уточнения номенклатуры экспертной группой — 179 основных и 470 синонимичных понятий. Номенклатура медицинских понятий в области лечения подагры по окончании первого этапа состояла из 324 основных и 213 синонимичных понятий; по окончании второго этапа — 387 основных и 515 синонимичных понятий.

Часть выделенных понятий используется в обеих номенклатурах, поэтому при их объединении общее число основных понятий составило 495, синонимичных — 679.

Основные понятия были сгруппированы в восемь типов (табл. 2). В дальнейшем эти типы понятий будут использованы для построения онтологии по диагностике и лечению подагры.

Разработка схем для диагностики подагры

Разработка схем для диагностики подагры включала несколько этапов и была осуществлена на основе федеральных клинических рекомендаций [1, 19] с последующим уточнением экспертами. Схему формировали для каждого из 20 уточненных понятий диагноза подагры. Всего было создано 40 схем (табл. 3), для описания которых использовали 52 симптома.

Уточненные понятия диагноза подагры являются окончательно сформированными вариантами диагнозов, в рамках которых осуществлен перебор двух частей: клинической стадии подагры и функционального класса пораженного сустава [19, 20] (см. табл. 1). С точки зрения диагностики заболевания обе части можно рассматривать как отдельные составляющие. Алгоритм определения функционального класса пораженного сустава полностью соответствует требованиям федеральных клинических рекомендаций [19].

Алгоритм диагностики клинических стадий строили на основе международной классификации ACR/EULAR 2015 [1]. Алгоритм состоит из трех шагов. Первый шаг связан с выявлением приступа подагрического артрита, в рамках которого рассматривают симптомы воспаления голеностопного, 1-го плюснефалангового суставов

Таблица 1. Клинические формы подагры

Классификация клинических стадий подагры	Функциональные классы поражения суставов
Острый подагрический артрит	I
Подагра интермиттирующего течения, вне обострения	II
Подагра интермиттирующего течения, обострение. Острый подагрический артрит	III
Подагра. Хроническая тофусная форма. Хронический подагрический артрит, вне обострения	IV
Подагра. Хроническая тофусная форма. Хронический подагрический артрит, обострение	

Таблица 2. Типы понятий, используемые в номенклатуре медицинских понятий

№	Тип понятия	Описание типа понятия
1	Симптом	Включает в себя понятия, которые являются признаками, выявляемыми специалистами с помощью различных методов исследований, например понятие «Отечность плюснефалангового сустава I пальца стопы» или «Сывороточный уровень мочевой кислоты»
2	Диагноз	Включает в себя понятия, которые являются диагнозами, например понятие «Острый подагрический артрит»
3	Метод исследования	Включает в себя методы исследования признаков
3.1	Инструментальный метод исследования	Включает в себя методы инструментального исследования признаков, например «Ультразвуковое исследование сустава»
3.2	Лабораторный метод исследования	Включает в себя методы лабораторного исследования признаков, например «Клинический анализ крови»
3.3	Диагностическая манипуляция	Включает в себя методы физикального исследования пациента (пальпация, перкуссия и аускультация) и методы сбора анамнеза и жалоб пациента, например «Измерение подвижности сустава»
3.4	Консультация специалиста	Включает в себя консультации специалистов, например «Консультация врача-нефролога»
4	Лечение	Включает в себя методы лечения
4.1	Действующее вещество	Включает в себя действующие вещества, которые используются при лечении подагры, например «Аллопуринол»
4.2	Немедикаментозное лечение	Включает в себя методы немедикаментозного лечения, которые используются при лечении подагры, например «Диета. Стол № 6»

и суставов средней части стопы. На этапе уточнения информации экспертной группой список был расширен симптомами воспаления коленного сустава и симптомами воспаления периферических суставов как единого понятия для обобщения 59–61 суставов, которые могут быть поражены с меньшей степенью вероятности. Каждый признак вносит свой вклад в диагностику заболевания, который выражен в баллах. Для диагностики подагры специалисту необходимо определить набор признаков, которые суммарно оценивают по шкале ACR/EULAR в 8 и более баллов. Однако набор баллов по данной классификации дополняется следующими условиями.

Подсчет баллов на примере временных характеристик

Некоторые признаки влияют на диагностику заболевания только при совместном использовании. Например, «Длительность наступления максимальной боли во время приступа» со значением «< 24 ч» и «Длительность приступа артрита» со значением «10–14 суток» совместно имеют 1 балл. При этом добавление третьего признака «Наступление полной регрессии симптомов артрита» со значением «10–14 суток» никак не повлияет на совместное число баллов. При этом каждый признак в отдельности не имеет собственных баллов. Не менее важно сочетание временных признаков с повторением типичных эпизодов, что позволяет увеличить суммарное число баллов до 2.

Подсчет баллов на примере признака «Сывороточный уровень мочевой кислоты»

В зависимости от значения этого показателя число баллов может быть от наибольшего значения «4» до отрицательного значения «–2». Наличие отрицательных значений необходимо учитывать при разработке решающих правил экспертной системы.

Подсчет баллов на примере результата поляризационной микроскопии синовиальной жидкости

При описании результатов поляризационной микроскопии синовиальной жидкости, согласно клиническим рекомендациям, необходимо использовать три разных значения: наличие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости (оценивается в 8 баллов); отсутствие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости (оценивается в –2 балла); отсутствие результатов исследования (оценивается в 0 баллов).

При проектировании экспертной системы требуется поддерживать не бинарную систему (наличие или отсутствие симптома), а систему, состоящую из трех состояний симптома (наличие симптома, отсутствие симптома или отсутствие информации о симптоме).

Все схемы были описаны в MS Excel с указанием баллов и логики их пересчета для дальнейшего построения

Таблица 3. Число схем диагностики подагры без детализации диагноза по функциональным классам сустава

№	Наименование уточненного диагноза без функциональных классов	Число схем без учета ФК	Число схем с учетом ФК
1	Острый подагрический артрит	2	8
2	Подагра интермиттирующего течения, вне обострения	1	4
3	Подагра интермиттирующего течения, обострение. Острый подагрический артрит	2	8
4	Подагра. Хроническая тофусная форма. Хронический подагрический артрит, вне обострения	3	12
5	Подагра. Хроническая тофусная форма. Хронический подагрический артрит, обострение	2	8
	Всего	10	40

онтологии. Симптомы, которые имеют численное выражение, содержат значение в виде интервала и единицы измерения, соответствующие значению справочника «Единицы измерения» [21].

Схемы по диагностике подагры прошли проверку группой экспертов методом сопоставления, в результате которой эксперты признали сформированные схемы верифицированными и подтвердили возможность их использования при разработке онтологии.

Разработка схем лечения подагры

Разработка схем лечения отличается от разработки схем диагностики подагры. Схемы лечения разбиты на несколько частей: 1) выбор общей тактики лечения пациента; 2) подбор оптимального действующего вещества или нескольких действующих веществ; 3) определение условий, при которых осуществляют госпитализацию пациента.

Для описания тактики лечения совместно с экспертами была сформирована логическая модель из 50 сценариев, предназначенных для лечения обострения подагрического артрита. В ходе разработки логические схемы были представлены в MS Visio (рис. 1), что позволило детально обсудить каждый сценарий, избегая технических деталей. Каждый сценарий включает в себя:

1) указание приема группы препаратов (уточнение конкретного действующего вещества будет осуществляться на следующем этапе). Выбор необходимо сделать между колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ингибиторами протонной помпы, глюкокортикоидами, канакинумабом и сочетаниями всех указанных групп. Ввиду особенности приема глюкокортикоидов в сценариях глюкокортикоиды указаны с уточнением пути введения препарата: внутрисуставного, внутримышечного или перорального;

2) обозначение границ проведения консультаций, которые являются точками перехода между различными сценариями, и госпитализации пациента;

3) формирование условий выбора и переключения между сценариями.

Отдельно следует рассмотреть сценарии для профилактики приступов подагрического артрита (малые дозы колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов) и снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (аллопуринол и фебуксостат).

На втором этапе необходимо осуществить выбор одного или нескольких действующих веществ, которые в дальнейшем будут рекомендованы специалисту к назначению с учетом разовой дозы, кратности и пути введения, лекарственной формы и дополнительных условий. К каждому такому веществу сформулирован

перечень противопоказаний, что позволит избежать его назначения в случаях, когда действующее вещество не должно быть назначено.

Описание схем лечения осуществляли в виде таблицы MS Excel (рис. 2), включающей информацию, которую система сможет рекомендовать специалисту для назначения при выполнении заданных условий.

При наполнении схем по лечению подагры потребовалось ввести следующие правила и ограничения.

1. Приоритет следует отдавать более высокому по позиции препарату, т. е. система будет рекомендовать его в первую очередь, если условия назначения выполнены и отсутствуют противопоказания к препарату.

2. В случае когда невозможно указать приоритет между разными действующими веществами или разные условия назначения, эти позиции следует объединять в группу (поле «Номер группы») (рис. 2).

3. В случае когда назначается несколько действующих веществ, эту информацию следует отображать в таблице способом, представленным на рис. 3. Например, назначен совместный прием одного действующего вещества из блока НПВП и одного действующего вещества из блока ингибиторов протонной помпы (ИПП). Приоритет использования препарата соответствует предыдущим правилам, но рассматривается отдельно в каждом блоке.

Таким образом, с одной стороны, появляется возможность отобразить все лечение в формализованном виде, с другой стороны, указанные правила могут быть изучены экспертами.

Схемы по лечению подагры тоже прошли проверку группой экспертов методом сопоставления, в результате которой эксперты признали сформированные схемы верифицированными и подтвердили возможность их использования при разработке онтологии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработанная и верифицированная номенклатура медицинских понятий в области диагностики и лечения подагры является основой разрабатываемой онтологии. Строгая типизация и обобщение понятий позволяют в дальнейшем говорить о разрабатываемой спецификации концептуальной модели, т. е. создании такой модели, в которой каждая сущность имеет свое назначение, описанное в явном виде. Разделение всех понятий на основные и синонимичные также важно для будущей онтологии, поскольку позволяет учитывать терминологию различных медицинских школ и в случае необходимости расширять имеющуюся терминологическую базу. Таким образом реализуется принцип разделяемой концептуальной модели. Однозначное определение диагнозов позволило в дальнейшем заняться разработкой логических схем ведения пациентов.

	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день	9 день	10 день	11 день	12 день	13 день	14 день	
1	Консулът	Колхицин + НПВП				Консулът	Колхицин + НПВП				Консулът	Колхицин + НПВП			
4	Консулът	Колхицин + НПВП			Консулът	Колхицин + ГКсус	Колхицин			[Консулът + ГКсус] на 10 или 11 или 12 день			Колхицин		
5	Консулът	Колхицин + НПВП			Консулът	Колхицин + ГКсус	Колхицин				Консулът	Колхицин		Консулът	Госпитализация
28	Консулът	Колхицин + ГКперорально				Консулът	Колхицин + ГКперорально				Консулът	Колхицин + ГКперорально			

Рис. 1. Пример отображения сценариев. ГКсус — глюкокортикоид внутрисуставного введения, ГКперорально — глюкокортикоид перорального введения

	Действующее вещество	Разовая доза	Единицы измерения разовой дозы	Кратность применения	Единицы кратности применения	Длительность приема	Единицы измерения длительности приема	Путь введения
1	Напроскен	275	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
2	Нимесулид	100	мг	2	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
3	Диклофенак	50	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
4	Эторикоксиб	120	мг	1	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
5	Напроскен	550	мг	2	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
6	Нимесулид	100	мг	2	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
7	Диклофенак	50	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
8	Эторикоксиб	120	мг	1	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
9	Целекоксиб	400	мг	1	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
10	Ацеклофенак	200	мг	1	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
11	Теноксикам	20	мг	3	Раз в день	8	День	Внутримышечный
12	Кетопрофен	100	мг	2	Раз в день	8	День	Внутримышечный
13	Декскетопрофен	25	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
14	Декскетопрофен	50	мг	3	Раз в день	8	День	Внутривенный
15	Индометацин	25	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
16	Ибупрофен	400	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
17	Пироксикам	20	мг	1	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
18	Лорноксикам	8	мг	2	Раз в день	8	День	Для приема внутрь
19	Этодолак	400	мг	3	Раз в день	8	День	Для приема внутрь

	Действующее вещество	Разовая доза	Единицы измерения разовой дозы	Лекарственная форма	Связь с приемом пищи	Условие назначения	Особенности назначения	Номер группы
1	Напроскен	275	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Возраст (>65 лет); Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		1
2	Нимесулид	100	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Возраст (>65 лет); Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		1
3	Диклофенак	50	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Возраст (>65 лет); Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		1
4	Эторикоксиб	120	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Возраст (>65 лет); Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		1
5	Напроскен	550	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		2
6	Нимесулид	100	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		2
7	Диклофенак	50	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		2
8	Эторикоксиб	120	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		2
9	Целекоксиб	400	мг	Капсулы	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		3
10	Ацеклофенак	200	мг	Таблетки с пролонгированным высвобождением	Во время приема пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		3
11	Теноксикам	20	мг	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
12	Кетопрофен	100	мг	Раствор для внутримышечного введения	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
13	Декскетопрофен	25	мг	Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
14	Декскетопрофен	50	мг	Раствор для внутривенного введения	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
15	Индометацин	25	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
16	Ибупрофен	400	мг	Таблетки	Во время приема пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
17	Пироксикам	20	мг	Таблетки	Во время приема пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
18	Лорноксикам	8	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4
19	Этодолак	400	мг	Таблетки	Не связано с приемом пищи	Колхицин; Давность начала острого подагрического артрита (>3 дней)		4

Рис. 2. Описание схемы лечения на примере блока по нестероидному противовоспалительному препарату

Назначается совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов протонной помпы			Действующее вещество	Разовая доза	Единицы измерения разовой дозы
	Нестероидные противовоспалительные препараты	1	Целекоксиб	400	мг
		2	Эторикоксиб	120	мг
		3	Нимесулид	100	мг
	Ингибиторы протонной помпы	1	Пантопразол	40	мг
		2	Омепразол	20	мг
		3	Рабепразол	20	мг
		4	Эзомепразол	40	мг
		5	Декслансопразол	30	мг
		6	Лансопразол	15	мг

Рис. 3. Совместный прием действующих веществ

Разработанные и верифицированные логические схемы диагностики подагры будут использованы для создания структуры онтологии в части диагностики заболевания. Выявленные закономерности, в частности наличие этапов диагностики, специфическая логика работы с отдельными понятиями или группой понятий, необходимость использования трех состояний некоторых понятий, которые в явном виде влияют на установку диагноза подагры, лягут в основу разрабатываемой структуры онтологии, ее наполнения, а также будут использованы в ходе разработки алгоритмов экспертной системы. Однозначное определение использованных единиц измерений для всех количественных симптомов также позволяет нам говорить о создании спецификации концептуальной модели.

Разработанные и верифицированные логические схемы в области лечения подагры будут использованы при разработке структуры онтологии в части лечения заболевания, последующем наполнении онтологии и при разработке экспертной системы в части выбора оптимальной тактики лечения и контроля проводимого лечения.

Описание разработанных логических схем в программном продукте MS Excel позволяет нам, с одной стороны, говорить о формализации имеющейся информации, что дает возможность использовать эти данные для наполнения онтологии посредством специализированных программных продуктов, предназначенных для этого, а с другой стороны — использовать интерфейс и средства MS Excel для работы

с экспертами при дальнейшем ведении разрабатываемой онтологии.

Разработанную номенклатуру медицинских понятий в области подагры не удалось сравнить с аналогами, поскольку существующие экспертные системы либо основаны на другом подходе [22], либо не предоставляют необходимые для сопоставления данные [23]. Вместе с тем существуют различные работы, использующие аналогичные методы извлечения, структуризации и формализации знаний в других областях медицины, например при стенокардии [24], кишечных кровотечениях [25]. Однако объективно сопоставить полученные результаты с указанными работами не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

Разработана номенклатура медицинских понятий по диагностике и лечению подагры на основе источников литературы и экспертного мнения, включающая 179 основных понятий и 470 синонимичных понятий по диагностике и 387 основных и 515 синонимичных понятий по лечению подагры. Созданы формализованные схемы по диагностике и лечению подагры, содержащие в себе 40 и 50 схем соответственно, которые позволят разработать экспертную систему, направленную на помощь специалистам при постановке диагноза и определении алгоритма лечения конкретного больного подагрой в рамках оказания амбулаторной помощи.

Литература

1. Министерство здравоохранения России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. Доступно по ссылке: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf>.
2. Воробьев П. А., Цурко В. В., Елисеева М. Е. Подагра в гериатрической практике. Клиническая геронтология. 2016; 22 (3–4).
3. Карнакова М. В., Калягин А. Н. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? Современная ревматология. 2017; 11 (1): 23–27.
4. Кириллова Э. Р. Возможности ультразвукового исследования в диагностике подагры. Практическая медицина. 2018; 16 (7): 117–8.
5. Елисеев М. С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 581–5.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15.05.2012 № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» (ред. 21 февраля 2020 г.). Доступно по ссылке: <https://base.garant.ru/70195856/>.
7. Руголь Л. В., Сон И. М., Меньшикова Л. И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности. Социальные аспекты здоровья населения. 2020; 66 (3): 9.
8. Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Люцко В. В., Дежурный Л. И. Деятельность и обеспеченность врачами-ревматологами в Российской Федерации, 2013–2017 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 134–42.
9. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Владимиров С. А. Диагностика микрокристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию). Современная ревматология. 2010; (1): 84–88.
10. Журавлёва Л. В., Фёдоров В. А. Подагра: трудности и ошибки своевременной диагностики. Практикующий лікар. 2019; 3: 32–38.
11. Фролов С. В., Куликов А. Ю., Остапенко О. А., Стрыгина Е. В.

- Системы поддержки врачебных решений в медицине. Научный журнал. 2018; 9 (32).
12. Гаврилова Т. А., Кудрявцев Д. В., Муромцев Д. И. Инженерия знаний. Модели и методы. М.: Лань, 2020; 324 с.
 13. Гаврилова Т. А., Хорошевский В. Ф. Базы Знаний Интеллектуальных Систем. СПб.: Питер, 2000; 384 с.
 14. Berner ES, editor. Clinical Decision Support Systems. New York: Springer, 2007; 270 p.
 15. Waghlikar KB, Sundararajan V, Deshpande AW. Modeling paradigms for medical diagnostic decision support: A survey and future directions. J Med Syst. 2012; 36 (5): 3029–49. DOI: 10.1007/s10916-011-9780-4.
 16. Грибова В. В., Клещев А. С., Москаленко Ф. М., Тимченко В. А., Федорищев Л. А., Шалфеева Е. А. Облачная платформа IACPaaS: текущее состояние и перспективы развития. Информационные и математические технологии в науке и управлении. 2016; 2: 94–100.
 17. Грибова В. В., Петряева М. В., Окунь Д. Б., Шалфеева Е. А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений. Ontol Des. 2018; 8 (1): 58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73
 18. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
 19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Подагра. 2015. Доступно по ссылке: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF>.
 20. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Клименко А. А., Кондрашов А. А. Бoleвой синдром в ревматологии. Медицинский совет. 2013; 12: 113–7.
 21. Единицы измерения. Доступно по ссылке: <https://nsi.rosminzdrav.ru/#/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1358>.
 22. Qwaider SR, Abu Naser SS. Expert System for Diagnosing Ankle Diseases. Int J Eng Inf Syst. 2017; 1 (4): 89–101.
 23. Zheng C, Rashid N, Wu YL, et al. Using Natural Language Processing and Machine Learning to Identify Gout Flares From Electronic Clinical Notes. Arthritis Care Res. 2014; 66 (11): 1740–8. DOI: 10.1002/acr.22324.
 24. Киселев К. В., Потехина А. В., Осяева М. К., и др. Разработка номенклатуры понятий для системы поддержки принятия врачебных решений в области диагностики стенокардии I–IV функциональных классов. Евразийский кардиологический журнал. 2018; 3: 14–19.
 25. Будыкина А. В., Киселев К. В., Раузина С. Е., et al. Онтология диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений с неустановленным источником. В сборнике: Знания-Онтологии-Теории (ЗОНТ-2019). Материалы XII международной конференции; Новосибирск, 07–11 октября 2019 года. Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, 2019; с. 88–93.

References

1. Ministerstvo zdravooohranenija Rossii. Podagra. Klinicheskie rekomendacii. 2018. Dostupno po ssylke: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf>. Russian.
2. Vorobev PA, Curko VV, Eliseeva ME. Podagra v geriatricheskoj praktike. Klinicheskaja gerontologija. 2016; 22 (3–4). Russian.
3. Karnakova MV, Kalyagin AN. Izmenilos' li klinicheskoe techenie podagry v poslednee vremja? Sovremennaja revmatologija. 2017; 11 (1): 23–27. Russian.
4. Kirillova YeR. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovanija v diagnostike podagry. Prakticheskaja medicina. 2018; 16 (7): 117–8. Russian.
5. Eliseev MS. Klassifikacionnye kriterii podagry (rekomendacii ACR/EULAR). Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015; 53 (6): 581–5. Russian.
6. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija i social'nogo razvitiya RF ot 15.05.2012 № 543n «Ob utverzhenii Polozhenija ob organizacii okazaniya pervichnoj mediko-sanitarnej pomoshhi vzrosloму naseleniju» (red. 21 fevralja 2020 g.). Dostupno po ssylke: <https://base.garant.ru/70195856/>. Russian.
7. Rugol LV, Son IM, Menshikova LI. Vlijanie kadrovogo obespechenija pervichnoj mediko-sanitarnej pomoshhi na jeffektivnost' ee dejatel'nosti. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2020; 66 (3): 9. Russian.
8. Son IM, Ivanova MA, Sokolovskaya TA, Lyucko VV, Dezhurny L. Dejatel'nost' i obespechennost' vrachami-revmatologami v Rossijskoj Federacii, 2013–2017 g. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2019; 18 (1): 134–42. Russian.
9. Barskova VG, Eliseev MS, Vladimirov SA. Diagnostika mikrokristallicheskoj patologii sustavov metodom poljarizacionnoj mikroskopii (traktovka i metodicheskie rekomendacii k issledovaniju). Sovremennaja revmatologija. 2010; (1): 84–88. Russian.
10. Zhuravlyova LV, Fyodorov VA. Podagra: trudnosti i oshibki svoevremennoj diagnostiki. Praktikujujuchij likar. 2019; 3: 32–38. Russian.
11. Frolov SV, Kulikov AYU, Ostapenko OA, Strygina EV. Sistemy podderzhki vrachebnyh reshenij v medicine. Nauchnyj zhurnal. 2018; 9 (32). Russian.
12. Gavrilova TA, Kudryavcev DV, Muromcev DI. Inzhenerija znaniy. Modeli i metody. M.: Lan', 2020; 324 s. Russian.
13. Gavrilova TA, Horoshevskij VF. Bazy Znanij Intellektual'nyh Sistem. SPb.: Piter, 2000; 384 s. Russian.
14. Berner ES, editor. Clinical Decision Support Systems. New York: Springer, 2007; 270 p.
15. Waghlikar KB, Sundararajan V, Deshpande AW. Modeling paradigms for medical diagnostic decision support: A survey and future directions. J Med Syst. 2012; 36 (5): 3029–49. DOI: 10.1007/s10916-011-9780-4.
16. Gribova VV, Kleshhev AS, Moskalenko FM, Timchenko VA, Fedorishhev LA, Shalfeeva EA. Oblachnaja platforma IACPaaS: tekushhee sostojanie i perspektivy razvitiya. Informacionnye i matematicheskie tehnologii v nauke i upravlenii. 2016; 2: 94–100. Russian.
17. Gribova VV, Petraeva MV, Okun DB, Shalfeeva EA. Ontologija medicinskoj diagnostiki dlja intellektual'nyh sistem podderzhki prinjatija reshenij. Ontol Des. 2018; 8 (1): 58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73. Russian.
18. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Dostupno po ssylke: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Russian.
19. Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. Associacija vrachej obshhej praktiki (semejnyh vrachej) Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii dlja vrachej obshhej praktiki (semejnyh vrachej). Podagra. 2015. Dostupno po ssylke: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF>. Russian.
20. Shostak NA, Pravdjuk NG, Klimenko AA, Kondrashov AA. Bolevoj sindrom v revmatologii. Medicinskij sovet. 2013; 12: 113–7. Russian.
21. Eдиницы izmerenija. Dostupno po ssylke: <https://nsi.rosminzdrav.ru/#/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1358>. Russian.
22. Qwaider SR, Abu Naser SS. Expert System for Diagnosing Ankle Diseases. Int J Eng Inf Syst. 2017; 1 (4): 89–101.
23. Zheng C, Rashid N, Wu YL, et al. Using Natural Language Processing and Machine Learning to Identify Gout Flares From Electronic Clinical Notes. Arthritis Care Res. 2014; 66 (11): 1740–8. DOI: 10.1002/acr.22324.
24. Kiselev KV, Potehina AV, Osjaeva MK, i dr. Razrabotka nomenklatury ponjatij dlja sistemy podderzhki prinjatija vrachebnyh reshenij v oblasti diagnostiki stenokardii I–IV funkcional'nyh klassov. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018; 3: 14–19. Russian.
25. Budykina AV, Kiselev KV, Rauzina SE, et al. Ontologija diagnostiki i lechenija zheludочно-kishechnykh krvotochenij s neustanovlennym istochnikom. V sbornike: Znanija-Ontologii (ZONT-2019). Materialy XII mezhduнародnoj konferencii; Novosibirsk, 07–11 oktjabrja 2019 goda. Institut matematiki im. S.L. Soboleva SO RAN, 2019; s. 88–93. Russian.

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ КОМПРЕССИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА АПОНЕВРОЗОМ ДВУГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧА НА УРОВНЕ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА (ЛАЦЕРТУС-СИНДРОМ)

И. М. Ишихов¹, К. В. Коломиец¹, Ф. М. Гамидов², Е. В. Ганцгорн¹ ✉

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Компрессия срединного нерва апоневрозом двуглавой мышцы плеча (*lacertus fibrosus*) на уровне локтевого сустава, или Лацертус-синдром, — редкая патология, которую сложно обнаружить с помощью инструментальных методов исследования. В литературе отсутствуют сведения о распространенности данного синдрома, четкие алгоритмы его диагностики и лечения, что затрудняет постановку диагноза и назначение эффективного лечения. Лацертус-синдром сопровождается положительным *scratch collapse test* и требует дифференциальной диагностики с синдромом карпального канала. Представлен клинический случай пациента с билатеральной компрессией срединного нерва апоневрозом двуглавой мышцы плеча на уровне локтевого сустава, изложены критерии диагностики Лацертус-синдрома, способ оперативного лечения. Результаты использованной хирургической тактики: исчезновение боли, парестезий и онемения в зоне иннервации срединного нерва, восстановление силы мышц до уровня M5 по Шкале оценки мышечной силы MRC — свидетельствуют о высокой эффективности предлагаемого хирургического лечения Лацертус-синдрома.

Ключевые слова: компрессия срединного нерва, Лацертус-синдром, апоневроз двуглавой мышцы плеча, *lacertus fibrosus*

Вклад авторов: И. М. Ишихов — концепция исследования, анализ литературы, интерпретация данных, подготовка рукописи; К. В. Коломиец — анализ литературы, интерпретация данных; Ф. М. Гамидов — лечение и наблюдение пациента, подготовка рукописи; Е. В. Ганцгорн — интерпретация данных, редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: от пациента получено добровольное информированное согласие на оперативное лечение и обработку персональных данных.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Владимировна Ганцгорн
ул. 6-я линия, д. 65, г. Ростов-на-Дону, 344019; gantsgorn@inbox.ru

Статья получена: 16.03.2021 **Статья принята к печати:** 10.04.2021 **Опубликована онлайн:** 25.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.016

BILATERAL LACERTUS FIBROSUS ENTRAPMENT OF MEDIAN NERVE AT THE ELBOW (LACERTUS SYNDROME)

Ishikhov IM¹, Kolomiets KV¹, Gamidov FM², Gantsgorn EV¹ ✉

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Clinical Hospital "Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Lacertus fibrosus entrapment of the median nerve at the elbow, or Lacertus syndrome, is a rare pathology, which is difficult to detect by instrumental examination methods. Literary sources provide no information on the syndrome prevalence, as well as on precise diagnosis and treatment algorithms, which makes it difficult to establish the diagnosis and appoint the effective treatment. Lacertus syndrome is characterized by positive scratch collapse test; differential diagnosis is required to distinguish it from carpal tunnel syndrome. Clinical case of bilateral lacertus fibrosus entrapment of the median nerve at the elbow is reported, Lacertus syndrome diagnosis criteria and surgical treatment method are set out. The results of the surgical tactics used are as follows: pain, paresthesia and numbness in the innervation field of the median nerve have vanished, the muscle strength has been restored to level M5 in accordance with MRC muscle strength scale. These results demonstrate high efficiency of the proposed lacertus syndrome surgical treatment.

Keywords: median nerve entrapment, Lacertus syndrome, bicipital aponeurosis, lacertus fibrosus

Author contribution: Ishikhov IM — study concept, literature analysis, data interpretation, manuscript writing; Kolomiets KV — literature analysis, data interpretation; Gamidov FM — patient's treatment and follow-up, manuscript writing; Gantsgorn EV — data interpretation, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the informed consent for surgery and personal data processing was obtained from the patient.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena V. Gantsgorn
6-ya liniya, 65, Rostov-on-Don, 344019; gantsgorn@inbox.ru

Received: 16.03.2021 **Accepted:** 10.04.2021 **Published online:** 25.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.016

Традиционно считается, что компрессия срединного нерва проксимально (*proximal median nerve entrapment*, PMNE) на уровне локтевого сустава является редким диагнозом, поскольку его сложно обнаружить с помощью таких электрофизиологических методов исследования, как электронейромиография (ЭНМГ) [1].

В зарубежной литературе это заболевание называют Lacertus syndrome (Лацертус-синдром, ЛС). В 2013 г. Elisabet Hagert (Швеция) впервые подробно описала данный синдром, а также предложила диагностировать ЛС на основании его клинических проявлений: слабости мышц, иннервируемых срединным нервом дистальнее *lacertus fibrosus* (LF), — длинного сгибателя первого пальца,

глубокого сгибателя второго пальца, лучевого сгибателя кисти; боли при надавливании на срединный нерв на уровне LF; положительного *scratch collapse test* (теста на «схлопывание царапин») [1]. В последующем эти критерии способствовали более частому выявлению ЛС у пациентов различного возраста и более четкой дифференциальной диагностике с синдромом карпального канала, который зачастую имеет схожие клинические проявления.

Несмотря на это, в медицинской литературе до сих пор присутствуют лишь единичные работы, посвященные данной проблеме, что затрудняет широкое распространение знаний о дифференциальной диагностике и лечении ЛС среди врачей различных специальностей, а также делает

практически невозможным оценку распространенности ЛС в отдельных странах. В отечественных источниках литературы на данный момент отсутствуют работы, посвященные компрессии срединного нерва апоневрозом двуглавой мышцы плеча на уровне локтевого сустава, что отражается на отсутствии положительных результатов в лечении пациентов, имеющих эту патологию.

Клиническая картина синдрома достаточно неспецифична (периодическое онемение, парестезии в зоне иннервации срединного нерва, боль в области апоневроза двуглавой мышцы плеча, первых трех пальцев кисти, снижение силы длинного сгибателя первого пальца, глубокого сгибателя второго пальца, лучевого сгибателя кисти) имеет некоторые схожие черты с проявлениями синдрома запястного канала (карпальным туннельным синдромом) [2, 3], ввиду чего у пациентов долгое время может отсутствовать эффект от проводимого лечения.

В работе представлено описание клинического случая ЛС, предложены диагностические подходы и тактика хирургического лечения пациентов с клиническими проявлениями компрессии срединного нерва.

Описание клинического случая

Пациент А., 32 года, обратился в Клиническую больницу «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону с жалобами на снижение силы сгибания первого, второго и третьего пальцев, чувство онемения, ползания «мурашек» по ладонной поверхности первых трех пальцев правой и левой кистей, которые усиливались во время работы за компьютером и выполнении любой физической работы руками. Травмы правой и левой верхних конечностей пациент отрицал.

Со слов пациента, онемение и слабость пальцев впервые возникли 6 лет назад в правой кисти, затем похожие симптомы появились в левой кисти. Ухудшение чувствительности первых трех пальцев, резкое снижение силы первого и второго пальцев были первыми проявлениями заболевания и возникали во время игры на игровом джойстике, что вынуждало пациента прекращать игру. После нескольких минут отдыха данные признаки исчезали, однако каждый раз при игре возникали снова. В последующем симптоматика прогрессировала и стала проявляться при работе за компьютером и игре на гитаре. После осмотра неврологом было рекомендовано проведение инструментальной диагностики: магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника, электронейромиография (ЭНМГ) верхних конечностей, ультразвуковое исследование (УЗИ) срединного нерва на всем его протяжении. По результатам МРТ, дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника не выявлено; по результатам ЭНМГ, патологических изменений периферических нервов верхних конечностей не выявлено; по результатам УЗИ, обнаружены УЗ-признаки синдрома карпального канала справа и слева, УЗ-признаки тендинита сухожилий сгибателей кисти. На основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз: карпальный синдром справа и слева. Назначено консервативное лечение: прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антиконвульсантов, витаминов группы В, массаж мышц верхних конечностей, физиотерапевтическое лечение (фонофорез с гидрокортизоном на область кистевых суставов № 10), лечебная физкультура (ЛФК), иглорефлексотерапия). На фоне проводимой

терапии пациент отмечал некоторое улучшение лишь от регулярного выполнения ЛФК. Отсутствие значимой положительной динамики заставило пациента обратиться за медицинской помощью к кистевому хирургу.

При осмотре правой и левой верхних конечностей видимые изменения отсутствовали. При пальпации определялась болезненность в области связки LF. При выполнении пронации возникали парестезии первых трех пальцев кисти по ладонной поверхности. При выполнении резистивных тестов было выявлено снижение силы длинного сгибателя первого пальца, глубокого сгибателя второго пальца, лучевого сгибателя кисти, которые соответствовали критерию МЗ («Сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего») по Шкале оценки мышечной силы MRC (*Medical Research Council Weakness Scale*, MRC) [4]. *Scratch collapse test* показал положительный результат над связкой LF. Методика выполнения данного теста состоит в следующем [5]: пациент присаживается напротив хирурга с согнутыми в локтевых суставах руками и вытянутыми предплечьями, запястья в нейтральном положении. Шаг 1: пациент сопротивляется двустороннему приведению плеча (внутренней ротации предплечий), выполняемых хирургом. Шаг 2: хирург «царапает» или проводит кончиками пальцев вдоль проекции сдавленного срединного нерва на уровне апоневроза двуглавой мышцы плеча. Шаг 3: незамедлительное повторение шага 1. Кратковременная потеря тонуса внешнему сопротивлению считается положительным результатом *scratch collapse test*. Компрессионные тесты Тинеля, Дуркана, Фалена были отрицательными, в результате чего был исключен синдром запястного канала. Активные движения в суставах верхних конечностей осуществлялись в полном объеме. Сосудистых нарушений на момент осмотра не определялось. Поставлен клинический диагноз G56.1 — Другие поражения срединного нерва.

Пациенту было рекомендовано оперативное лечение: лигаментотомия связки LF, декомпрессия срединного нерва правой и левой верхних конечностей.



Рис. 1. Предоперационная разметка

Методика операции

На первом этапе операции было необходимо дифференцировать LF. Для этого определили дистальное сухожилие бицепса и в медиальной стороне от него методом пальпации нашли плотную связку, которая вплетается в глубокую фасцию предплечья. Над связкой запланировали операционный доступ. Предоперационная разметка представлена на рис. 1.

Операцию проводили в амбулаторных условиях под местной инфильтративной анестезией WALANT (рис. 2).

Для этого за 20 мин до операции выполнили обезболивание с помощью 20 мл 1%-го лидокаина (10 мг/мл) с добавлением 0,2 мл адреналина (5 мкг/мл), забуференного 2–3 мл раствора бикарбоната натрия (50 мг/мл) для нейтрализации pH лидокаина.

Отступив 2–3 см от сгибательной складки локтевой ямки, 1–2 см медиальнее сухожилия двуглавой мышцы, выполнили поперечный разрез 2–3 см (рис. 3). Кожный разрез был расположен параллельно сгибательной складке локтя, что обеспечило хороший послеоперационный эстетический вид. Тщательную диссекцию выполняли подкожно для идентификации медиального кожного нерва предплечья, который иногда можно обнаружить в зоне доступа, прежде чем он достигнет фасции круглого пронатора (КП). Фасцию КП рассекли и слегка отвели медиально. LF без затруднений визуализировали по центру (рис. 4) и рассекли в поперечном волокнам направлении. После рассечения LF идентифицировали срединный нерв, который иногда располагается внутри мышечного брюшка КП (рис. 5).

Перед ушиванием кожи выполнили резистивные тесты, так как восстановление мышечной силы обычно происходит сразу после освобождения нерва [6]. Активное сгибание с преодолением сопротивления длинного сгибателя первого пальца, глубокого сгибателя второго пальца и лучевого сгибателя предплечья полностью восстановилось. После проведения гемостаза рану ушили внутрикожным швом монофиламентной нитью 4–0 (рис. 6), наложили стерильную повязку. Иммобилизация не потребовалась.

Пациент вернулся к привычному образу жизни через два дня после операции. Ему было рекомендовано воздерживаться от подъема тяжести более 1 кг в течение первых двух недель, а также избегать физических упражнений. Более тяжелые нагрузки и физическая работа были разрешены через четыре недели с момента операции.

Обсуждение клинического случая

Клинические проявления ЛС исчезли интраоперационно после декомпрессии срединного нерва. У пациента полностью восстановилась мышечная сила длинного сгибателя первого пальца, глубокого сгибателя второго пальца и лучевого сгибателя предплечья, что соответствовало критерию М5 («Исследующий не может преодолеть сопротивление обследуемого при разгибании его руки — нормальная сила») по Шкале MRC.

Через месяц после операции результат *scratch collapse test* — отрицательный, чувство онемения, ползания «мурашек» по ладонной поверхности первых трех пальцев правой кисти полностью регрессировали. За время послеоперационного периода пациент дважды испытал кратковременные тянущие боли в мышцах предплечья и ладони, других жалоб не было. Кожный шов розового цвета, не спаян с подлежащими тканями, безболезненный.

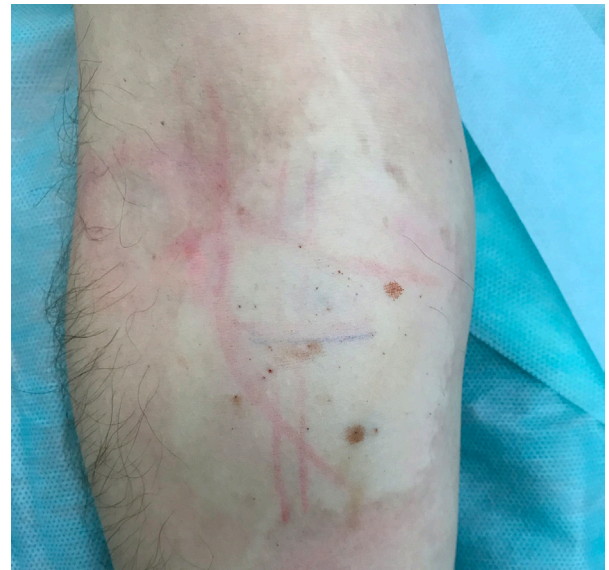


Рис. 2. Местная инфильтративная анестезия WALANT



Рис. 3. Операционный доступ. BT — biceps tendon; ME — medial epicondyle

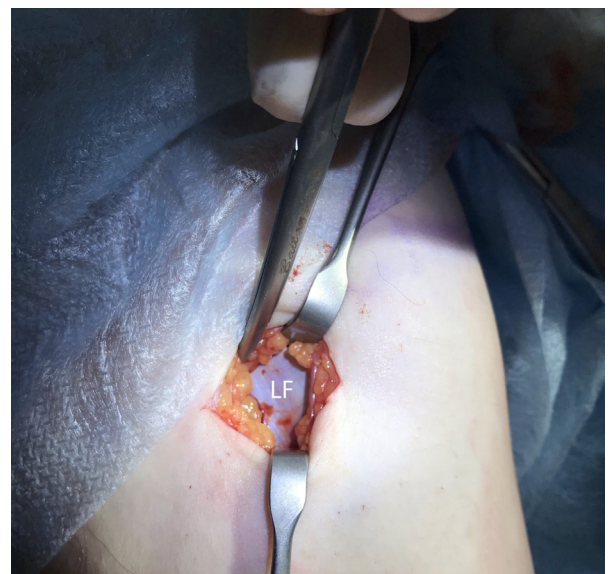


Рис. 4. Связка *lacertus fibrosus* (LF) тщательно изолирована и выделена по всей ее длине

Через два месяца после оперативного вмешательства на правой руке пациенту была проведена аналогичная операция на левой руке. Через три месяца пациент вернулся к полноценной жизни и устроился на работу (из-за недиагностированного ЛС и неэффективного консервативного лечения он не мог работать почти 5 лет).

Аналогичные благоприятные результаты примененной методики хирургического лечения ЛС, в частности, по показателю восстановления мышечной силы, были представлены и в работе E. Hagert (2020): после проведения оперативного вмешательства пациенты на фоне рекомендаций по временному ограничению физических нагрузок в течение 1–2 дней возвращаются к легкому труду [6].

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает важность распространения информации о проявлениях, методах диагностики и оперативного лечения ЛС. В данном примере диагноз был поставлен на основании совокупности следующих клинических признаков: слабости мышц, иннервируемых срединным нервом дистальнее LF, — длинного сгибателя первого пальца, глубокого сгибателя второго пальца, лучевого сгибателя кисти; боли при надавливании на срединный нерв на уровне LF; положительного результата *scratch collapse test*, отрицательных результатов компрессионных тестов. Мы считаем целесообразным рекомендовать учитывать обозначенные диагностические критерии при осмотре пациентов с клиническими проявлениями компрессии срединного нерва. Верная дифференциальная диагностика в отношении ЛС позволяет, с одной стороны, избежать назначения неоправданной консервативной терапии (в частности, лекарственных средств из групп НПВС, антиконвульсантов), а с другой стороны, своевременно провести адекватное хирургическое лечение, что позволит в кратчайшие сроки обеспечить выздоровление и улучшение качества жизни больных.



Рис. 5. Срединный нерв (*median nerve*) легко просматривается после разделения LF. MN — *median nerve*; PT — *pronator teres*



Рис. 6. Послеоперационный шов

Литература

- Hagert E. Clinical diagnosis and wide-awake surgical treatment of proximal median nerve entrapment at the elbow: a prospective study. *Hand (NY)*. 2013; 8 (1): 41–46.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007; 335 (7615): 343–6.
- Dale AM, Harris-Adamson C, Rempel D. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in US working populations: pooled analysis of six prospective studies. *Scand J Work Environ Health*. 2013; (39): 495–505.
- Miller DW, Hahn JF. Chapter 1: General methods of clinical examination. *Neurological Surgery*, 4th edition. W.B. Saunders Company, 1996; p. 31–32.
- Cheng CJ, Mackinnon-Patterson B, Beck JL, Mackinnon SE. Scratch collapse test for evaluation of carpal and cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2008; 33 (9): 1518–24.
- Hagert E, Curtin C. Failed Carpal tunnel release: Recognizing the Lacertus syndrome. *Problems in hand surgery*. 2020: 87–90.

References

- Hagert E. Clinical diagnosis and wide-awake surgical treatment of proximal median nerve entrapment at the elbow: a prospective study. *Hand (NY)*. 2013; 8 (1): 41–46.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007; 335 (7615): 343–6.
- Dale AM, Harris-Adamson C, Rempel D. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in US working populations: pooled analysis of six prospective studies. *Scand J Work Environ Health*. 2013; (39): 495–505.
- Miller DW, Hahn JF. Chapter 1: General methods of clinical examination. *Neurological Surgery*, 4th edition. W.B. Saunders Company, 1996; p. 31–32.
- Cheng CJ, Mackinnon-Patterson B, Beck JL, Mackinnon SE. Scratch collapse test for evaluation of carpal and cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2008; 33 (9): 1518–24.
- Hagert E, Curtin C. Failed Carpal tunnel release: Recognizing the Lacertus syndrome. *Problems in hand surgery*. 2020: 87–90.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В. В. Храмов, К. П. Кобаева ✉, Л. Ю. Архипова, В. О. Алексеева, М. И. Лукьянова

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

На сегодняшний день остается несомненной актуальность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Целью работы было оценить эффективность стандартизированной медико-социальной программы реабилитации постинсультных пациентов с нарушениями средней степени тяжести. В исследовании участвовало две группы пациентов (всего 122 человека), перенесших инсульт: 59 пациентам группы 1 (сравнения) проводили стандартную программу реабилитации; 63 пациентам группы 2 (основной) — разработанную программу социальной реабилитации. Изучено динамическое состояние пациентов по показателям шкал оценки функционального, когнитивного, психоэмоционального статуса и социальной активности в течение полугода. У пациентов группы 2 через 6 месяцев после начала наблюдения отмечена более выраженная (относительно группы сравнения) динамика изучаемых показателей, что подтвердили статистически значимо более высокие значения показателей шкал Ривермид ($p = 0,011$) и SS-QOL ($p < 0,05$) и более низкие значения показателей шкал DASH и шкалы Бека ($p = 0,015$ и $p < 0,001$ соответственно). В обеих группах выявлено некоторое увеличение показателей шкалы оценки когнитивных нарушений MMSE, однако значимых межгрупповых различий при этом не отмечено. Разработанная программа медицинской реабилитации пациентов, перенесших ОНМК, эффективна для восстановления навыков самообслуживания, восстановления социально значимых навыков, таких как социально-бытовая адаптация. Использованные в работе шкалы и опросники чувствительны к изменениям функционального статуса пациентов с постинсультными нарушениями средней степени тяжести, в первую очередь — шкалы DASH и SS-QOL.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, социальная оценка, когнитивный статус, физическая активность, неврологический статус, качество жизни

Вклад авторов: В. В. Храмов — планирование исследования, подготовка и редактирование рукописи; К. П. Кобаева — планирование и проведение научных исследований, подготовка и редактирование рукописи; Л. Ю. Архипова — обзор литературы, интерпретация данных; В. О. Алексеева, М. И. Лукьянова — статистический анализ.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского (протокол № 1 от 1 сентября 2020 г.); все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Ксения Павловна Кобаева
ул. Красная, д. 69, г. Камышин, 403873; drkogan100@mail.ru

Статья получена: 25.02.2021 **Статья принята к печати:** 18.03.2021 **Опубликована онлайн:** 31.03.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.012

EFFECTIVENESS OF POST-STROKE SOCIAL REHABILITATION IN PATIENTS WITH MODERATE IMPAIRMENTS

Khramov VV, Kobayeva KP ✉, Arkhipova LU, Alekseeva VO, Lukyanova MI

Saratov State Medical University, Saratov, Moscow

The importance of post-stroke rehabilitation cannot be overestimated. The aim of this study was to assess the effectiveness of a standardized post-stroke rehabilitation program for patients with moderate impairments. A total of 122 stroke survivors participated in the study. Group 1 (the comparison group) consisted of 59 patients undergoing standard rehabilitation. Group 2 (the main group) consisted of 63 patients participating in a specially designed social rehabilitation program. The functional, cognitive, psychological and emotional states and the level of social activity were monitored for 6 months. Group 2 demonstrated more pronounced improvement than group 1 after 6 months of follow-up, confirmed by higher Rivermead ($p = 0.011$) and SS-QOL ($p < 0.05$) scores and lower DASH and Beck scores ($p = 0.015$ and $p < 0.001$, respectively). In both groups, MMSE (cognitive function) scores slightly increased, but the differences between the groups were insignificant. The proposed post-stroke rehabilitation program is effective in helping patients regain their independence and improve social adaptation. The scales and scores used in the study, especially DASH and SS-QOL, are sensitive to changes in the functional state of stroke survivors with moderate impairments.

Keywords: stroke, rehabilitation, social functioning assessment, cognitive status, physical activity, neurological status, quality of life

Author contributions: Khramov VV planned the study and wrote the manuscript; Kobayeva KP planned and conducted the study and wrote the manuscript; Arkhipova LU reviewed the literature and interpreted the obtained data; Alekseeva VO, Lukyanova MI performed statistical analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Saratov State Medical University (Protocol № 1 dated September 1, 2020). All participants gave informed consent to participate in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ksenia P. Kobayeva
Krasnaya, 69, Kamyshev, 403873; drkogan100@mail.ru

Received: 25.02.2021 **Accepted:** 18.03.2021 **Published online:** 31.03.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.012

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) входят в число наиболее распространенных причин заболеваемости и длительной потери трудоспособности в экономически развитых странах. На фоне того что в России фиксируется 3–4 случая на 1000 человек, достигнутый в последние годы рост выживаемости при инсультах (85%) подтверждает высокую социальную и экономическую значимость реабилитационных мероприятий для более чем 1 млн пациентов с данной патологией, среди которых 80% являются инвалидами [1–6].

Последствия ОНМК существенно влияют на перспективы дальнейшей жизнедеятельности человека и населения в целом, препятствуют его профессиональной деятельности, деформируют социальные взаимосвязи, создавая в итоге значительную нагрузку на экономику [3, 5, 7, 8].

Известно, что индивидуальные, семейные и социальные последствия инсульта могут быть долгосрочными, и сохраняться длительное время после окончания первичных реабилитационных мероприятий.

Пациентам и лицам, осуществляющим уход, необходим доступ к ресурсам, облегчающим процесс реабилитации [9–14]. Следовательно, пациенту может потребоваться комплекс медико-социальных мероприятий, реализуемых помимо медицинских работников, специалистами в области социального обслуживания и волонтерами [7, 8]. Помощь высококвалифицированного медицинского специалиста эффективна на раннем восстановительном этапе реабилитации; на последующих этапах возрастает роль специалистов широкого спектра реабилитационных направлений, обладающих соответствующими знаниями и навыками помощи в социальной и социально-бытовой адаптации.

Следует отметить, что в настоящее время сведения о потребностях пациентов и их опекунов, как правило, ограничиваются клиническими наблюдениями и данными обсервационных исследований, в которых оценивают ряд параметров с помощью методов, многие из которых нестандартизированы. В то же время имеющиеся данные свидетельствуют о наличии ряда проблем, самые значительные из которых — социальные и эмоциональные последствия, сохраняющиеся в течение многих лет после инсульта [15–20].

С учетом наблюдающейся в последние годы активизации деятельности государственных органов управления здравоохранением, направленной на борьбу с влиянием последствий ОНМК на индивидуальное и общественное здоровье, актуальным представляются проведение медико-социологического анализа результатов применения программ социальной реабилитации больных, перенесших ОНМК, и оценка информативности различных методов оценки их функционального состояния.

Целью исследования было показать эффективность стандартизированной медико-социальной программы реабилитации постинсультных пациентов с нарушениями средней степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное рандомизированное контролируемое в параллельных группах исследование выполнено на базе городской больницы № 1 г. Камышина Волгоградской области в период с 2016 по 2020 г. В него вошли 122 пациента: 71 женщина (58,2%) и 51 мужчина (41,8%) со средней степенью тяжести постинсультных нарушений. Средний возраст участников исследования — $66,5 \pm 12,8$ лет.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте 18–85 лет; ОНМК средней степени тяжести более 6 месяцев. Критерии исключения: ОНМК тяжелой степени тяжести; наличие объемного образования в головном мозге; наличие выраженной соматической патологии; психические нарушения.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от использованного комплекса реабилитационных мероприятий:

- группа 1 (сравнения) — 59 пациентов, которым проводили стандартную программу реабилитации;
- группа 2 (основная) — 63 пациента, участвовавшие в разработанной авторами исследования программе социальной реабилитации.

В исследование включили пациентов с ОНМК средней степени тяжести в позднем восстановительном периоде, средний показатель по шкале NIHSS составлял 11,75 балла. Стандартная реабилитационная программа для основной и сравнительной групп включала в себя занятия ЛФК

№ 10, курс массажа № 10, курс физиотерапии № 10, занятия по эрготерапии № 2, занятие по социальной адаптации № 1. Основная группа кроме вышеперечисленных процедур получала занятие по эрготерапии № 5, занятия по социальной адаптации № 5, занятие по социально-бытовой адаптации № 5.

Изучали динамическое состояние пациентов по шкалам оценки функционального, когнитивного, психоэмоционального статуса и социальной активности в течение полугода: до начала проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, после выписки из стационара (через 12–14 дней после начала лечения), затем на амбулаторном этапе — через 1, 3 и 6 месяцев после начала наблюдения.

До начала лечебно-реабилитационных мероприятий всем пациентам проводили физикальное обследование, а также выявляли неврологический статус. В дальнейшем осуществляли наблюдение и опрашивали пациентов с использованием следующих шкал: шкала Barthel; шкала оценки индекса мобильности Ривермид; шкала DASH; шкала Бека; шкала MMSE для оценки когнитивного статуса; шкала SS-QoL (Stroke Specific Quality of Life) для оценки качества жизни у пациентов, перенесших инсульт.

Программа медико-социальной реабилитации пациентов, перенесших ОНМК

Для исследования была разработана программа социальной реабилитации пациентов, перенесших ОНМК, отличавшаяся от стандартных подходов в первую очередь тем, что содержание и частота проводимых мероприятий варьировали в зависимости от выявленных нарушений постинсультных нарушений. Предложенный пациентам комплекс мероприятий был подобран специально для лечения средней степени тяжести постинсультных нарушений и включал следующие мероприятия: социальные занятия раз в месяц с анализом достигнутых результатов, в процессе которых также проводили тестирование пациентов с использованием вышеперечисленных методов; раз в две недели осуществляли телефонные звонки для контроля и корректировки выполненных заданий.

Каждому пациенту выдавали на руки материалы с расписанием отдельных пунктов программы, в которой предусматривалась возможность ежедневно отмечать выполненные задания. Программа включала следующие пункты: пользование туалетом и проведение гигиенических процедур (ежедневно, самостоятельно), прием ванны с минимальной помощью, самостоятельное одевание с минимальной помощью, застегивание пуговиц, завязывание шнурков (самостоятельно). Кроме того, программа предусматривала: приготовление еды (бутербродов, яичницы), приготовление более сложных блюд (салата, супа), мытье посуды.

Физическая активность в рамках данной программы включала: ходьбу более 200 м; ходьбу по лестнице; прогулку на улице; легкую работу по дому (уборку кровати, протирание пыли); более тяжелую работу по дому (мытьё полов); работы в огороде; уход за домашними растениями. Социальная активность предусматривала: выход в гости; встречи с родственниками, друзьями; выход в кинотеатр, театр; занятия хобби (рисование, шахматы и др.). Для оценки динамики состояния с пациентами дважды в месяц связывались по телефону.

Статистический анализ данных, полученных в ходе динамического наблюдения, проводили с применением

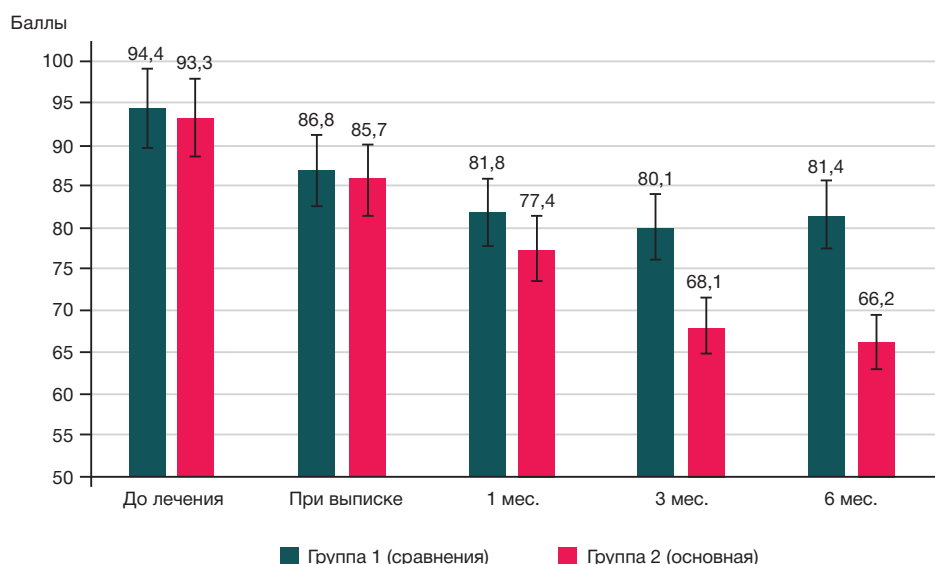


Рис. 1. Оценка функциональных возможностей по шкале Barthel в динамике на фоне лечения, $M \pm m$

пакета программ STATISTICA 10 (Statsoft; USA). Для представления количественных параметров рассчитывали средние значения и стандартную ошибку среднего. Межгрупповые сравнения по количественным показателям проводили с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни с учетом специфики анализируемых показателей. Уровень статистической значимости при применении каждого из критериев был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значения показателя функциональных возможностей по шкале Barthel сразу после лечения увеличились по сравнению с исходными, при этом не было отмечено значимых межгрупповых различий, величина показателя составила в группах 1 и 2 соответственно $72,7 \pm 4,1$ и $72,1 \pm 5,5$ балла. В обеих группах была отмечена положительная динамика показателя после выписки из стационара, через 1, 3 и 6 месяцев, при этом статистически значимых различий отмечено не было (рис. 1). Показатель по шкале NIHSS в начале исследования в группе 1 составил $11,4 \pm 4,0$ балла, во второй группе — $12,1 \pm 5,0$ баллов, статистически разницы после исследования выявлено не было.

Анализ показателя шкалы Ривермид показал статистически значимое его увеличение в основной группе ($p = 0,011$) спустя 3 месяца после начала проведения лечебно-реабилитационных мероприятий до $8,4 \pm 0,4$ балла, через 6 месяцев значение показателя составило $8,4 \pm 0,5$ балла (рис. 2). Значения показателей в основной группе в эти сроки были статистически значимо выше ($p < 0,05$) таковых в группе сравнения.

Уровень показателя шкалы DASH спустя 3 месяца у пациентов основной группы снизился до $68,1 \pm 2,9$ балла и оказался статистически значимо ниже ($p < 0,001$) такового у пациентов группы сравнения — $80,1 \pm 5,2$ балла. Через 6 месяцев от начала проведения лечебно-реабилитационных мероприятий соотношение значений данного параметра было аналогичным, составив в 1-й группе $81,4 \pm 6,4$ балла, во 2-й группе — $66,2 \pm 3,1$ балла ($p = 0,015$) (рис. 3).

Уровень показателя шкалы депрессии Бека в группе сравнения спустя 3 месяца снизился до $15,3 \pm 1,8$ балла. При этом у пациентов основной группы его значения были статистически значимо ниже ($p = 0,008$), составив $12,7 \pm 1,6$ балла. Через 6 месяцев выявленное соотношение показателей сохранялось: значение в группе 1 составило $15,8 \pm 1,4$ балла, в группе 2 — $13,1 \pm 0,9$ балла ($p < 0,001$) (рис. 4).

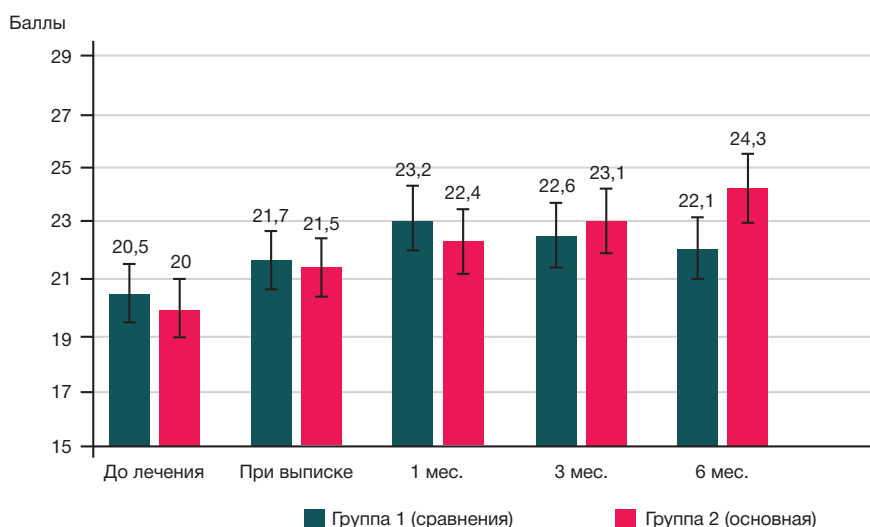


Рис. 2. Динамика показателя по шкале Ривермид на фоне лечения, $M \pm m$

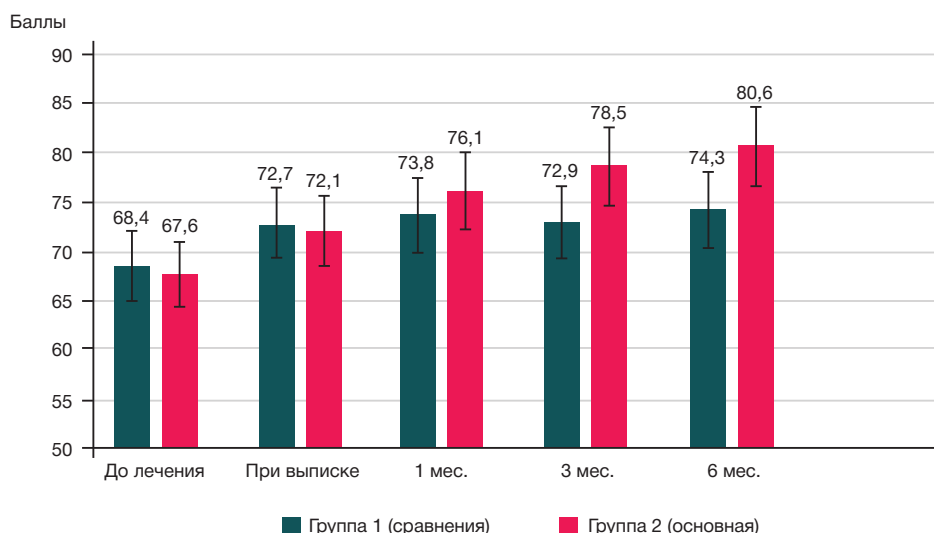


Рис. 3. Динамика показателя по шкале DASH на фоне лечения, $M \pm m$

Сумма баллов по краткой шкале оценки когнитивного статуса (MMSE) у обследуемых пациентов составила до лечения $20,5 \pm 1,5$ в 1-й группе и $20,0 \pm 1,8$ во 2-й группе. В ходе наблюдения отмечалось некоторое повышение значения данного параметра, хотя статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (рис. 5).

Оценка показателей качества жизни по опроснику SS-QoL пациентов обследуемых групп показала, что до начала лечения значения параметров всех шкал были сопоставимы (табл.). Через 6 месяцев большинство значений отдельных шкал данного опросника у пациентов основной группы были выше, чем в группе сравнения. Так, в группе 1 значение шкалы «энергичность» составило $2,60 \pm 0,17$ балла, в группе 2 оно было статистически значимо ($p < 0,05$) больше — $3,07 \pm 0,15$ балла. Более высоким, чем в группе сравнения, был уровень параметра «роль в семье», в то же время не различались значения показателя шкалы «речь». Величина шкалы «мобильность» составила в 1-й группе $2,92 \pm 0,37$ балла, а во 2-й группе была статистически значимо ($p < 0,05$) выше — $4,31 \pm 0,29$ балла.

У пациентов основной группы были статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими уровнями показателей в группе сравнения значения следующих шкал: «настроение» (соответственно $4,34 \pm 0,41$

и $2,85 \pm 0,28$ балла), «самообслуживание» ($4,70 \pm 0,19$ и $3,82 \pm 0,20$ балла), «социальная роль» ($3,82 \pm 0,25$ и $2,74 \pm 0,17$ балла), «работа, производительность» ($3,20 \pm 0,28$ и $2,41 \pm 0,15$ балла), «функция верхней конечности» ($4,03 \pm 0,19$ и $4,74 \pm 0,21$ балла).

При этом значения показателей шкал «зрение», «мышление» и «особенности характера» практически не изменились по сравнению с исходным уровнем у пациентов обеих групп.

Результаты проведенного исследования показали, что разработанная программа медицинской реабилитации пациентов, перенесших ОНМК, является эффективной с точки зрения восстановления социально значимых навыков: возросло внимание к пациенту в семье, уменьшилась зависимость от близких в процессе самообслуживания. Отработка и повторение отдельных навыков самообслуживания приводят к восстановлению социально-бытовой активности, независимости пациентов от родственников, восстанавливает роль в семье. Регулярное общение с друзьями, посещение культурных мероприятий позволяет увеличить социализацию пациентов. Разработанная программа включала в себя телефонную коммуникацию с пациентами раз в две недели в течение 6 месяцев и социальные занятия раз в месяц, что позволяло контролировать выполнение заданий

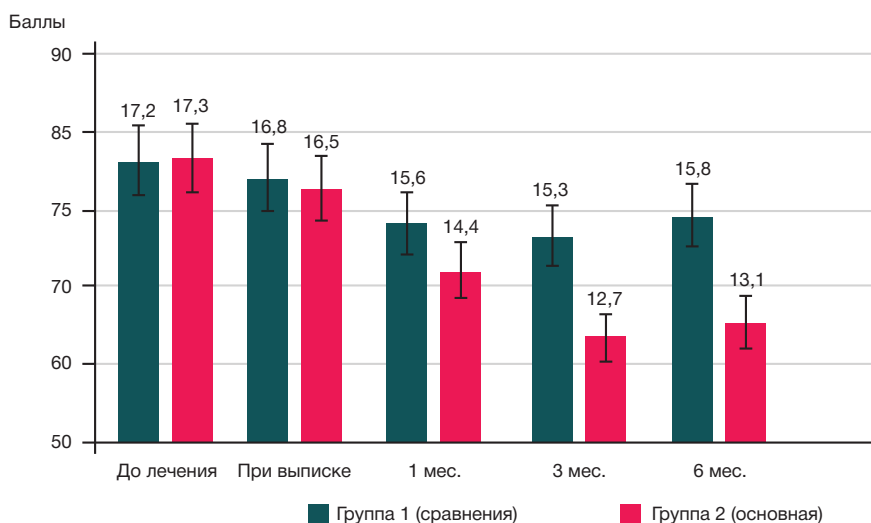


Рис. 4. Динамика показателя по шкале Бека на фоне лечения, $M \pm m$

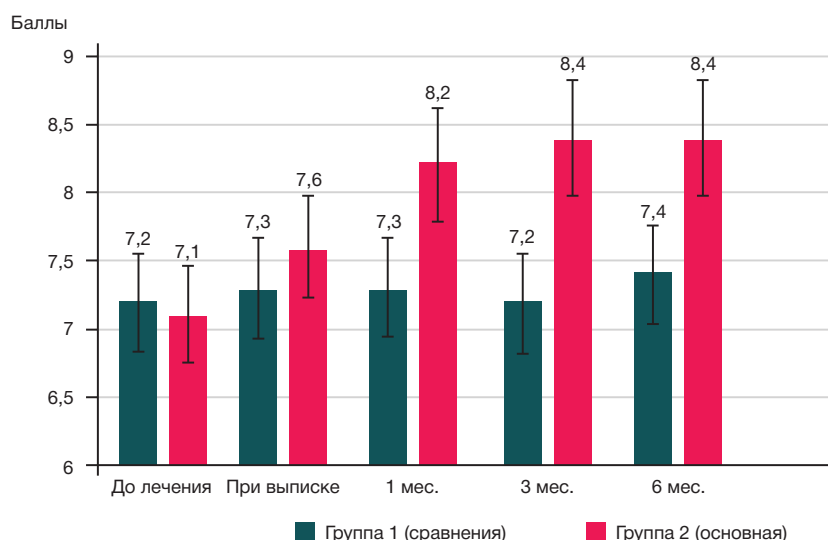


Рис. 5. Сумма баллов по краткой шкале оценки когнитивного статуса (MMSE) в динамике на фоне лечения, $M \pm m$

(прогулка, встреча с друзьями, уход за растениями, хобби). Регулярный контроль с нашей стороны и включение родственников в данный процесс привели к повышению социальной активности пациентов, что видно по увеличению показателей шкалы SS-QoL.

У пациентов, участвовавших в предложенном нами комплексе мероприятий, через 6 месяцев после начала наблюдения отмечена более выраженная (относительно группы сравнения) динамика изучаемых показателей. В частности, об этом свидетельствует статистически значимо более высокие уровни шкал Ривермид и SS-QOL и более низкие значения показателей шкал DASH и шкалы Бека.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время большинство специалистов сходятся во мнении, что первоочередными этапами помощи пациентам, перенесшим инсульт, должны быть: обеспечение восстановления нарушенных функций (или адаптации к необратимому нарушению функции), а также оптимальная социальная интеграция [20–23]. Поэтому для разработки эффективных подходов, включающих

медицинские мероприятия и социальную поддержку более высокого качества для данной категории больных, необходимо понимать их потребности, проблемы, с которыми они сталкиваются, и приоритеты [24–27]. При оценке качества оказания помощи необходимо учитывать мнение пациентов, перенесших инсульт и их опекунов; необходимо выяснить, как пациент и опекуны оценивают качество оказанной помощи в целом, и то, какие ее аспекты, по мнению пациента, требуют дальнейшего улучшения.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными других авторов: в ряде работ было оценено влияние социальной помощи на снижение уровня стресса и его негативных последствий у рассматриваемой категории пациентов [25, 26]. В рамках изучения особенностей социальной поддержки при реабилитации пациентов после инсульта было показано, что, несмотря на практически полное отсутствие изменений функциональной независимости, участие пациентов в различных мероприятиях позволяет повысить субъективную удовлетворенность и качество жизни этой категории больных [27, 28].

Безусловно, для проведения эффективной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, необходима целевая

Таблица. Динамика показателя по шкале SS-QoL на фоне лечения, $M \pm m$

	До лечения		Через 6 мес.	
	Группа 1 (сравнения)	Группа 2 (основная)	Группа 1 (сравнения)	Группа 2 (основная)
Энергичность	2,72 ± 0,22	2,63 ± 0,24	2,60 ± 0,17	3,07 ± 0,15*
Роль в семье	2,66 ± 0,32	2,62 ± 0,18	2,43 ± 0,21	3,72 ± 0,32*
Речь	3,91 ± 0,19	3,85 ± 0,26	3,81 ± 0,16	3,74 ± 0,26
Мобильность	3,30 ± 0,35	3,56 ± 0,23	2,92 ± 0,37	4,31 ± 0,29*
Настроение	3,21 ± 0,21	3,42 ± 0,40	2,85 ± 0,28	4,34 ± 0,41*
Особенности характера	3,24 ± 0,17	3,31 ± 0,31	3,13 ± 0,32	3,32 ± 0,22
Самообслуживание	4,07 ± 0,42	4,24 ± 0,25	3,82 ± 0,20	4,70 ± 0,19*
Социальная роль	3,09 ± 0,33	2,80 ± 0,17	2,74 ± 0,17	3,82 ± 0,25*
Мышление	2,62 ± 0,27	2,63 ± 0,15	2,51 ± 0,24	2,61 ± 0,16
Функция верхней конечности	4,35 ± 0,21	4,52 ± 0,14	4,03 ± 0,19	4,74 ± 0,21*
Зрение	2,93 ± 0,12	3,05 ± 0,22	2,72 ± 0,21	2,92 ± 0,15
Работа, производительность	2,51 ± 0,17	2,62 ± 0,26	2,41 ± 0,15	3,20 ± 0,28*

Примечание: * — различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя группы сравнения по критерию Манна–Уитни.

многомерная междисциплинарная программа. По данным литературы, эффективность реабилитации повышается при адекватном учете опыта и мнения самих пациентов. Продемонстрирована важность активного участия больных с точки зрения формирования правильных взаимоотношений между пациентом и работниками здравоохранения и соблюдения этических норм в рамках «пациент-ориентированных» схем реабилитации [26, 28].

В настоящее время в российских реабилитационных центрах неврологического профиля созданы и функционируют отделения социальной реабилитации. На базе этих подразделений реализуют комплексную систему мероприятий для инвалидов, в том числе проводят социальные меры, направленные на интеграцию инвалидов в общество (социальная реабилитация), что позволяет осуществлять социальную адаптацию больных, перенесших инсульты, их профессиональное образование, трудовое обучение и трудоустройство [14, 21].

ВЫВОДЫ

Предложенная стандартизированная программа медико-социальной реабилитации у постинсультных пациентов с нарушениями средней степени тяжести показала как

клинико-психологическую, так и социальную эффективность ее применения в реальной реабилитационной практике. Установлено, что использованные в работе шкалы и опросники чувствительны к изменениям функционального статуса пациентов с постинсультными нарушениями средней степени тяжести, в первую очередь — шкалы Ривермид и DASH, SS-QoL. Необходимо дальнейшее усиление работы по информированию и консультированию пациентов по вопросам приспособления к жизни в быту, помощи в социально-бытовой адаптации больных, перенесших ОНМК, организации социокультурных, спортивных, образовательных мероприятий. Актуальным будет проведение исследований, направленных на научное обоснование и совершенствование системного подхода к планированию и реализации услуг по социальной поддержке пациентов, перенесших ОНМК. Внедрение подобных подходов в реабилитационную практику будет способствовать повышению социальной поддержки пациентов, перенесших инсульт, и позволит добиться не только нормализации ряда нарушенных функций организма, но и повышения мотивации больных к активным мероприятиям, направленным на их ресоциализацию, что в свою очередь будет способствовать значительному улучшению исходов заболевания.

Литература

1. Гуров А. Н., Катунцева Н. А. Уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности в Московской области в 2014 г. Альманах клинической медицины. 2015; 39: 11–14.
2. Luker J, Lynch E, Bernhardtsson S, Bennett L, Bernhardt J. Stroke survivors' experiences of physical rehabilitation. A systematic review of qualitative studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96: 1698–708. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.03.017.
3. Patel A, Berdunov V, Quayyum Z, King D, Knapp M, Wittenberg R. Estimated societal costs of stroke in the UK based on a discrete event simulation. *Age Ageing.* 2020; 49 (2): 270–276. DOI: 10.1093/ageing/afz162.
4. Полунина Н. В., Костенко Е. В., Полунин В. С. Медико-социальная эффективность реабилитации в амбулаторных условиях пациентов, перенесших мозговой инсульт. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25 (6): 353–356. DOI: 10.18821/0869-866X-2016-25-6-353-356.
5. Erler KS, Sullivan V, McKinnon S, Inzana R. Social Support as a Predictor of Community Participation After Stroke. *Front Neurol.* 2019; 10: 1013. DOI: 10.3389/fneur.2019.01013. e
6. Мирютова Н. Ф., Воробьев В. А., Минченко Н. Н., Самойлова И. М., Зайцев А. А., Мареева Л. В. и др. Интегральная оценка нарушений здоровья и эффективности этапной реабилитации больных после ишемического инсульта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96 (6): 5. DOI: 10.17116/kurort2019960615.
7. Schindel D, Schneider A, Grittner U, Jöbges M, Schenk L. Quality of life after stroke rehabilitation discharge: a 12-month longitudinal study. *Disabil Rehabil.* 2019; Dec 17. DOI: 10.1080/09638288.2019.1699173.
8. Cai Y, Towne SD, Bickel CS. Multi-Level Factors Associated with Social Participation among Stroke Survivors: China's Health and Retirement Longitudinal Study (2011–2015). *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (24): E5121. DOI: 10.3390/ijerph16245121.
9. Меметов С. С., Шаркунов Н. П., Чепракова Э. В., Ким В. В. Некоторые особенности медико-социальной реабилитации лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, на муниципальном уровне. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2019; 3: 92–100. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.92-100.
10. Tashiro H, Isho T, Takeda T, Nakamura T, Kozuka N, Hoshi F. Utility of Dynamic Balance Measurements in Discriminating Community Ambulation Levels Among Individuals with Stroke: A Cross-sectional Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (4): 104603. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104603.
11. Pedersen SG, Friberg O, Heiberg GA, Arntzen C, Stabel HH, Thrane G, et al. Stroke-Specific Quality of Life one-year post-stroke in two Scandinavian country-regions with different organisation of rehabilitation services: a prospective study. *Disabil Rehabil.* 2020. May 1. DOI: 10.1080/09638288.2020.1753830. Epub ahead of print.
12. Назметдинова Д. Г., Обуховская В. Б. Особенности когнитивной и эмоционально-волевой сфер пациентов с постинсультными неврологическими нарушениями на разных этапах восстановительного лечения. Психолог. 2020; 1: 9–15. DOI: 10.25136/2409-8701.2020.1.31680
13. Verberne DPJ, Post MWM, Köhler S, Carey LM, Visser-Meily JMA, van Heugten CM. Course of Social Participation in the First 2 Years After Stroke and Its Associations With Demographic and Stroke-Related Factors. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2018; 32 (9): 821–33. DOI: 10.1177/1545968318796341.
14. Косивцова О. В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 4: 101–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-101-105.
15. Чердак М. А., Яхно Н. Н. Постинсультные когнитивные расстройства. Журнал Неврологии им. Б.М. Маньковского. 2013; 1: 31.
16. Stiekema APM, Nijse B, de Kort PLM, Spikman JM, Visser-Meily JMA, van Heugten CM. The relationship between social cognition and participation in the long term after stroke. *Neuropsychol Rehabil.* 2019; 19: 1–15. DOI: 10.1080/09602011.2019.1692670.
17. Zhang WW, Speare S, Churilov L. Stroke rehabilitation in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2013; 112: 846–55. DOI: 10.1111/jis.12029.
18. Mohd Nordin NA, Aziz NA, Abdul Aziz AF, Ajit Singh DK, Omar Othman NA, Sulong S, et al. Exploring views on longterm rehabilitation for people with stroke in a developing country:

- findings from focus group discussions. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 118. DOI: 10.1186/1472-6963-14-118.
19. Zhang H, Qian HZ, Meng SQ, Shu M, Gao YZ, Xu Y, et al. Psychological distress, social support and medication adherence in patients with ischemic stroke in the mainland of China. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015; 35 (3): 405–10. DOI: 10.1007/s11596-015-1445-y.
 20. Turner-Stokes L, Rose H, Ashford S, Singer B. Patient engagement and satisfaction with goal planning: Impact on outcome from rehabilitation. *International Journal of Therapy and Rehabilitation.* 2015; 22: 210–216.
 21. Зима Ю. В., Маркин Н. Н. Физическая реабилитация инсультных больных на ранних этапах восстановления. Современные направления развития системы физкультурного и технологического образования. Саратов, 2016: 142–5.
 22. Linder S, Rosenfeldt A, Rasanow M, Alberts J. Forced Aerobic Exercise Enhances Motor Recovery After Stroke: A Case Report. *Am J Occup Ther.* 2015; 69 (4): 1–8. DOI: 10.5014/ajot.2015.015636.
 23. Satink T, Cup EH, Iltot I, Prins J, de Swart BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Patients' Views on the impact of stroke on their roles and self: A thematic synthesis of qualitative studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94: 1171–83. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.01.011.
 24. Constand MK, MacDermid JC, Bello-Haas VD, Law M. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 271. DOI: 10.1186/1472-6963-14-271.
 25. Herisson F, Godard S, Volteau C, Le Blanc E, Guillon B, Gaudron M. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0149466. DOI: 10.1371/journal.pone.0149466.
 26. Singam A, Ytterberg C, Tham K, von Koch L. Participation in Complex and Social Everyday Activities Six Years after Stroke: Predictors for Return to Pre-Stroke Level. *PLoS One.* 2015; Dec 10; 10 (12): e0144.
 27. Kristensen HK, Tistad M, Koch Lv, Ytterberg C. The Importance of Patient Involvement in Stroke Rehabilitation. *PLOS ONE.* 2016; 11 (6): e0157149. DOI: 10.1371/journal.pone.0157149.
 28. Smith AJ, Campbell RW, Harrison PK, Harrison DW. Functional cerebral space theory: Towards an integration of theory and mechanisms of left hemineglect, anosognosia, and anosodiaphoria. *NeuroRehabilitation.* 2016; 38 (2): 147–154. DOI: 10.3233/NRE-161304.
- ### References
1. Gurov AN, Katunceva NA. Uroven' zaboлеваemosti cerebrovaskuljarnymi boleznyami, letal'nosti i smertnosti v Moskovskoj oblasti v 2014 g. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2015; 39: 11–14. Russian.
 2. Luker J, Lynch E, Bernhardsson S, Bennett L, Bernhardt J. Stroke survivors' experiences of physical rehabilitation. A systematic review of qualitative studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96: 1698–708. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.03.017.
 3. Patel A, Berdunov V, Quayyum Z, King D, Knapp M, Wittenberg R. Estimated societal costs of stroke in the UK based on a discrete event simulation. *Age Ageing.* 2020; 49 (2): 270–276. DOI: 10.1093/ageing/afz162.
 4. Polunina NV, Kostenko EV, Polunin VS. Mediko-social'naja jeffektivnost' reabilitacii v ambulatornyh uslovijah pacientov, perenesshih mozgovoy insul't. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny.* 2017; 25 (6): 353–356. DOI: 10.18821/0869-866X-2016-25-6-353-356. Russian.
 5. Erler KS, Sullivan V, Mckinnon S, Inzana R. Social Support as a Predictor of Community Participation After Stroke. *Front Neurol.* 2019; 10: 1013. DOI: 10.3389/fneur.2019.01013. e
 6. MMiryutova NF, Vorobev VA, Minchenko NN, Samojlova IM, Zajcev AA, Mareeva LV, i dr. Integral'naja ocenka narushenij zdorov'ja i jeffektivnosti jetapnoj reabilitacii bol'nyh posle ishemicheskogo insul'ta. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury.* 2019; 96 (6): 5. DOI: 10.17116/kurort2019960615. Russian.
 7. Schindel D, Schneider A, Grittner U, Jöbges M, Schenk L. Quality of life after stroke rehabilitation discharge: a 12-month longitudinal study. *Disabil Rehabil.* 2019; Dec 17. DOI: 10.1080/09638288.2019.1699173.
 8. Cai Y, Towne SD, Bickel CS. Multi-Level Factors Associated with Social Participation among Stroke Survivors: China's Health and Retirement Longitudinal Study (2011–2015). *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (24): E5121. DOI: 10.3390/ijerph16245121.
 9. Memetov SS, Sharkunov NP, Cheprakova JeV, Kim VV. Nekotorye osobennosti mediko-social'noj reabilitacii lic, perenesshih ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashheniya, na municipal'nom urovne. *Vestnik Vserossijskogo obshhestva specialistov po mediko-social'noj jekspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii.* 2019; 3: 92–100. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.92-100. Russian.
 10. Tashiro H, Isho T, Takeda T, Nakamura T, Kozuka N, Hoshi F. Utility of Dynamic Balance Measurements in Discriminating Community Ambulation Levels Among Individuals with Stroke: A Cross-sectional Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (4): 104603. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104603.
 11. Pedersen SG, Friborg O, Heiberg GA, Arntzen C, Stabel HH, Thrane G, et al. Stroke-Specific Quality of Life one-year post-stroke in two Scandinavian country-regions with different organisation of rehabilitation services: a prospective study. *Disabil Rehabil.* 2020. May 1. DOI: 10.1080/09638288.2020.1753830. Epub ahead of print.
 12. Nazmetdinova DG, Obuhovskaja VB. Osobennosti kognitivnoj i jemocional'no-volevoj sfer pacientov s postinsul'tnymi nevrologicheskimi narushenijami na raznyh jetapah vosstanovitel'nogo lecheniya. *Psiholog.* 2020; 1: 9–15. DOI: 10.25136/2409-8701.2020.1.31680. Russian.
 13. Verberne DPJ, Post MWM, Köhler S, Carey LM, Visser-Meily JMA, van Heugten CM. Course of Social Participation in the First 2 Years After Stroke and Its Associations With Demographic and Stroke-Related Factors. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2018; 32 (9): 821–33. DOI: 10.1177/1545968318796341.
 14. Kosivcova OV. Vedenie pacientov v vosstanovitel'nom periode insul'ta. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2014; 4: 101–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-101-105. Russian.
 15. Cherdak MA, Yahno NN. Postinsul'tnye kognitivnye rasstrojstva. *Zhurnal Nevrologii im. B.M. Man'kovsk'kogo.* 2013; 1: 31. Russian.
 16. Stiekema APM, Nijse B, de Kort PLM, Spikman JM, Visser-Meily JMA, van Heugten CM. The relationship between social cognition and participation in the long term after stroke. *Neuropsychol Rehabil.* 2019; 19: 1–15. DOI: 10.1080/09602011.2019.1692670.
 17. Zhang WW, Speare S, Churilov L. Stroke rehabilitation in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2013; 112: 846–55. DOI: 10.1111/ijss.12029.
 18. Mohd Nordin NA, Aziz NA, Abdul Aziz AF, Ajit Singh DK, Omar Othman NA, Sulong S, et al. Exploring views on longterm rehabilitation for people with stroke in a developing country: findings from focus group discussions. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 118. DOI: 10.1186/1472-6963-14-118.
 19. Zhang H, Qian HZ, Meng SQ, Shu M, Gao YZ, Xu Y, et al. Psychological distress, social support and medication adherence in patients with ischemic stroke in the mainland of China. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015; 35 (3): 405–10. DOI: 10.1007/s11596-015-1445-y.
 20. Turner-Stokes L, Rose H, Ashford S, Singer B. Patient engagement and satisfaction with goal planning: Impact on outcome from rehabilitation. *International Journal of Therapy and Rehabilitation.* 2015; 22: 210–216.
 21. Zima YuV, Markin NN. Fizicheskaja reabilitacija insul'tnyh bol'nyh na rannih jetapah vosstanovleniya. *Sovremennye napravleniya razvitiya sistemy fizkul'turnogo i tehnologicheskogo obrazovaniya.*

- Saratov, 2016: 142–5.
22. Linder S, Rosenfeldt A, Rasanow M, Alberts J. Forced Aerobic Exercise Enhances Motor Recovery After Stroke: A Case Report. *Am J Occup Ther.* 2015; 69 (4): 1–8. DOI: 10.5014/ajot.2015.015636.
 23. Satink T, Cup EH, Iltott I, Prins J, de Swart BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Patients' Views on the impact of stroke on their roles and self: A thematic synthesis of qualitative studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94: 1171–83. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.01.011.
 24. Constand MK, MacDermid JC, Bello-Haas VD, Law M. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 271. DOI: 10.1186/1472-6963-14-271.
 25. Herisson F, Godard S, Volteau C, Le Blanc E, Guillon B, Gaudron M. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0149466. DOI: 10.1371/journal.pone.0149466.
 26. Singam A, Ytterberg C, Tham K, von Koch L. Participation in Complex and Social Everyday Activities Six Years after Stroke: Predictors for Return to Pre-Stroke Level. *PLoS One.* 2015; Dec 10; 10 (12): e0144.
 27. Kristensen HK, Tistad M, Koch Lv, Ytterberg C. The Importance of Patient Involvement in Stroke Rehabilitation. *PLOS ONE.* 2016; 11 (6): e0157149. DOI: 10.1371/journal.pone.0157149.
 28. Smith AJ, Campbell RW, Harrison PK, Harrison DW. Functional cerebral space theory: Towards an integration of theory and mechanisms of left hemineglect, anosognosia, and anosodiaphoria. *NeuroRehabilitation.* 2016; 38 (2): 147–154. DOI: 10.3233/NRE-161304.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ УЧИТЕЛЕЙ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

О. Ю. Милушкина¹, О. Ф. Жуков^{2,3}, О. В. Луканова⁴, С. В. Маркелова¹ ✉, Н. А. Скоблина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова, Москва, Россия

³ Институт возрастной физиологии Российской академии образования, Москва, Россия

⁴ Средняя школа № 72, Ульяновск, Россия

Дистанционное обучение (ДО) изменило режим труда и отдыха учителей, увеличило риски нарушения состояния их здоровья и наступления эмоционального выгорания (ЭВ). Целью исследования было изучить распространенность факторов риска, воздействующих на здоровье и эмоциональное состояние учителей в условиях проведения ДО, и субъективную оценку учителями значимости этих факторов. Проведено анкетирование учителей в период традиционного обучения (ТО) ($n = 224$) и ДО ($n = 619$), антропометрическое обследование 45 учителей в период ТО и 72 учителей по завершению ДО. Изучено ЭВ у 72 учителей с использованием опросника В. В. Бойко. Для статистической обработки использовали пакет Statistica 13 PL, t -критерий Стьюдента, критерий χ^2 ; для выявления взаимосвязи показателей — регрессионный анализ, расчет шансов возникновения эффекта. Менее половины педагогов информированы о факторах риска нарушения здоровья (низкая двигательная активность — 36,1%, нерациональное питание — 29,2%, отсутствие знаний по профилактике заболеваний — 6,9%). После завершения ДО только 30% учителей считали себя здоровыми, 13,1% отметили отсутствие симптомов ЭВ. Установлено увеличение среднего значения индекса массы тела. Шансы развития избытка массы тела и ожирения у учителей, недооценивающих факторы риска развития нарушений здоровья и ЭВ, в 2,3 раза выше (ОШ = 0,40; 95% ДИ = 0,22–0,70). Показано высокое гигиеническое значение двигательной активности как управляемого фактора риска нарушения состояния здоровья. Повышение информированности учителей в вопросах здоровьесбережения позволит сохранить их здоровье, предупредить развитие ЭВ и повысить эффективность профессиональной деятельности.

Ключевые слова: учитель, дистанционное обучение, фактор риска здоровью, эмоциональное состояние, эмоциональное выгорание

Вклад авторов: О. Ю. Милушкина — научное руководство; О. Ф. Жуков, С. В. Маркелова, О. В. Луканова — сбор материала, статистическая обработка, написание статьи; Н. А. Скоблина — анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 159 от 21 ноября 2016 г.). Добровольное информированное согласие было получено для каждого участника. Опрос взрослого населения проведен на добровольной основе с использованием онлайн-сервиса.

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Валерьевна Маркелова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; markelova_sv@rsmu.ru

Статья получена: 19.03.2021 **Статья принята к печати:** 14.04.2021 **Опубликована онлайн:** 29.04.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.019

PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR HEALTH AND EMOTIONAL WELL-BEING OF TEACHERS IN THE CONTEXT OF DISTANCE LEARNING

Milushkina OYu¹, Zhukov OF^{2,3}, Lukanova OV⁴, Markelova SV¹ ✉, Skoblina NA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

³ Institute of age physiology, Moscow, Russia

⁴ Secondary school № 72 Ulyanovsk, Ulyanovsk, Russia

Distance learning (DL) changed the work-rest balance of teachers, increased risks of deterioration of their health and emotional burnout (EB). This study aimed to investigate the prevalence of risk factors affecting health and emotional state of teachers engaged in DL, as well as subjective assessment of the significance of these factors by teachers. We have surveyed teachers during traditional, in-person learning (TL) period ($n = 224$) and DL ($n = 619$), and took anthropometric measurements of 45 teachers during TL and 72 teachers when DL ended. EB was studied in 72 teachers with the help of V.V. Boyko questionnaire. Statistical processing was enabled by the Statistica 13 PL package, Student's t -test, χ^2 test; to identify the relationship between indicators, we relied on regression analysis, effect occurrence probability calculation. Less than half of teachers are aware of the health risk factors (low level of physical activity — 36.1%, poor nutrition — 29.2%, lack of knowledge on disease prevention — 6.9%). After DL ended, only 30% of teachers considered themselves healthy; 13.1% reported lack of EB symptoms. An increase in the average body mass index value was established. Teachers underestimating EB and health risk factors were 2.3 times more likely to grow obese (OR = 0.40; 95% CI = 0.22–0.70). The study highlights high hygienic value of physical activity as a controllable health risk factor. Raising teachers' awareness of health preservation practices will help prevent deterioration of their health, development of EB and increase the efficiency of their professional activity.

Keywords: teacher, distance learning, health risk factor, emotional state, emotional burnout

Author contribution: Milushkina OYu — study management; Zhukov OF, Markelova SV, Lukanova OV — material collection, statistical processing, article authoring; Skoblina NA — literature analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol № 159 of November 21, 2016). Each participant signed a voluntary informed consent form. Adult population participated voluntarily, through filling in questionnaires online.

✉ **Correspondence should be addressed:** Svetlana Valerievna Markelova
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; markelova_sv@rsmu.ru

Received: 19.03.2021 **Accepted:** 14.04.2021 **Published online:** 29.04.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.019

В 2020 г. в результате пандемии COVID-19 и введенных карантинных мер более 1,5 млрд детей, подростков и молодежи было переведено на дистанционное обучение (ДО). Дистанционное обучение — взаимодействие учителя и обучающихся между собой на расстоянии, отражающее все присущие учебному процессу компоненты (цели, содержание, методы, организационные формы, средства обучения) и реализуемое специфическими средствами интернет-технологий [1, 2].

Школы были вынуждены использовать стратегии дистанционного обучения, имея небольшой опыт их применения [3].

Исследования, проведенные специалистами научных и образовательных организаций в России и за рубежом, показали, что переход системы образования в дистанционный режим увеличил нагрузку на всех участников образовательного процесса (учителей, обучающихся, родителей) [4–9], что стало причиной нарушения в том числе эмоционального благополучия педагогов [10]. По данным научных исследований, 34% учителей испытывали тревогу во время пандемии и 8% учителей проявляли сильные депрессивные эмоции; установлено, что женский пол положительно коррелирует с чувством страха и депрессией и отрицательно — с оптимизмом [10, 11]. При этом женщины составляют основную долю педагогического сообщества [12].

Учителя, использовавшие в своей работе информационно-коммуникационные технологии во время пандемии COVID-19, отмечали, что такая форма работы была для них значительным стрессовым фактором, который в соответствии с моделью успешности работы учителя, созданной на основе теории самоопределения, может служить причиной эмоционального выгорания [13].

Профессиональная деятельность учителя предполагает тесное общение с обучающимися в условиях эмоционально насыщенной атмосферы и может сопровождаться «эмоциональным выгоранием». Эмоциональное выгорание (ЭВ) — динамический процесс, возникающий поэтапно. Выделяют три его фазы. Первая — нервное напряжение, обусловленное атмосферой хронической психоэмоциональной нестабильности, дестабилизирующей обстановкой, повышенной ответственностью, трудностью взаимодействия с контингентом. Вторая — резистентность (сопротивление), во время которой человек пытается более или менее успешно оградить себя от неприятных впечатлений. Третья — истощение, или оскудение психических ресурсов, снижение эмоционального тонуса, наступающее вследствие того, что проявленное сопротивление оказалось неэффективным.

В условиях ДО изменились режимы труда и отдыха учителей, возросло количество используемых электронных устройств, в несколько раз увеличилось экранное время работы, возросли нагрузки на состояние зрительного анализатора, опорно-двигательного аппарата, изменился образ жизни педагогов, существенно выросло нервно-эмоциональное напряжение, увеличились нагрузки на отдельные функциональные системы организма [14]. Особенности организации учебного процесса в дистанционном режиме в условиях вынужденной самоизоляции являются дополнительным фактором риска развития эмоционального выгорания педагога, которому посвящены только отдельные работы [15].

Таким образом, большой научный интерес представляет проблема сохранения здоровья педагогов в условиях интенсификации образовательного процесса, увеличения

доли информационно-коммуникационных технологий в рамках внедрения цифровой образовательной среды.

Целью данного исследования было изучить распространенность факторов риска, воздействующих на здоровье и эмоциональное состояние учителей в условиях ДО, и субъективную оценку учителями значимости этих факторов для состояния здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для субъективной оценки здоровья учителей, их приверженности здоровому образу жизни (ЗОЖ) в период традиционного (ТО) и дистанционного обучения (ДО) были разработаны специальные опросники, распространяемые через онлайн-сервис Google Forms [16].

Посредством онлайн-опроса было проанкетировано 224 учителя в 2019 г. в период проведения ТО и 619 учителей в апреле 2020 г. в период проведения ДО. Респонденты проживали в Москве и Московской области, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Воронеже, Ульяновске и других городах. Основную долю среди опрошенных составляли женщины. Средний возраст опрошенных — 47,1 года. Анкеты включали вопросы, характеризующие: субъективную оценку респондентами своего здоровья; сформированность навыков регулярных занятий спортом и другими видами двигательной активности, приема пищи не менее трех раз в день, контроля за энергетической ценностью продуктов питания; осведомленность респондентов о факторах риска, способных оказывать негативное влияние на здоровье и эмоциональное благополучие.

Антропометрические обследования (измерение длины и массы тела) выполняли в 2019 г. во время проведения ТО (45 учителей) и в 2021 г. после окончания ДО и возвращения к очной его форме (72 учителя). Для оценки индекса массы тела использовали стандарт ВОЗ, согласно которому нормальными принято считать значения 18,5–24,9.

В феврале 2021 г. после окончания ДО было проведено онлайн-анкетирование 72 учителей по вопросам, характеризующим состояние здоровья, антропометрические показатели, влияние различных факторов на состояние здоровья и эмоциональное благополучие [17], а также по опроснику В. В. Бойко для выявления ЭВ педагогов, установления групп внешних и внутренних факторов, провоцирующих его [18]. В группу организационных (внешних) факторов были включены условия работы и социально-психологической деятельности (хроническое психоэмоциональное напряжение, нечеткие организация и планирование труда, повышенная ответственность за исполняемые функции, неблагоприятная психологическая атмосфера профессиональной деятельности). К группе внутренних факторов отнесены склонность к эмоциональной ригидности, интенсивная интериоризация (восприятие и переживание) обстоятельств профессиональной деятельности, слабая мотивация эмоциональной отдачи в профессиональной деятельности [18].

С учетом выявленных факторов риска нарушения здоровья учителей была составлена регрессионная модель, описывающая субъективную оценку ими своего здоровья в баллах (субъективная положительная оценка здоровья при $Y \leq 1$).

Проводили расчет отношения шансов развития избытка массы тела и ожирения у учителей, которые адекватно оценивали и недооценивали факторы риска развития нарушений здоровья и состояния эмоционального благополучия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Statistica 13.0 (StatSoft Inc.; США), применяли t -критерий Стьюдента, критерий χ^2 , различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Считали себя здоровыми только треть учителей (30%) организаций общего начального и среднего образования.

В период проведения ТО каждый пятый педагог (21,4%) недооценивал риск нарушения здоровья в результате отсутствия регулярных занятий спортом и другими видами двигательной активности, каждый третий (28,6%) недооценивал риск приема пищи менее трех раз в день, каждый второй (55,8%) не обращал внимание на энергетическую ценность продуктов питания.

ДО наложило определенный отпечаток на образ жизни педагогов. Двигательная активность уменьшилась у подавляющего большинства опрошенных (94,1%), а наличие минимальной двигательной активности отметила только половина респондентов (56,2%). Следил за уровнем двигательной активности каждый второй учитель (45,5%) в период ТО и каждый третий (33,0%) в период ДО ($p \leq 0,05$).

У учителей, обследованных после завершения ДО, среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $26,9 \pm 0,7$, в то время как в период ТО данный показатель был зафиксирован на уровне $25,7 \pm 0,7$; каждый четвертый (23,8%) имел ту или иную степень ожирения, каждый третий (38,1%) — избыток массы тела; около трети (38,9%) опрошенных указали, что стали чаще болеть в период ДО и только каждый седьмой (15,3%) — не болел ни разу.

После завершения ДО на отсутствие симптомов ЭВ указал только каждый восьмой учитель (13,1%), остальные отмечали наличие тех или иных складывающихся или сложившихся симптомов ЭВ.

В фазе «напряжение» каждый второй учитель (45,9%) имел сформированный симптом «переживание психотравмирующих обстоятельств» и каждый третий (31,2%) — симптом «тревога и депрессия».

В фазе «резистенция» половина опрошенных имели высокие показатели симптомов «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование» (54,1%) и

«редукция профессиональных обязанностей» (50,8%); треть респондентов отмечали «эмоционально-нравственную дезориентацию» (32,8%), «расширение сферы экономии эмоций» (31,1%).

В фазе «истощение» симптом «психосоматические и психовегетативные нарушения» был отмечен или имел доминирующее значение у каждого четвертого учителя (22,9%).

После завершения ДО учителя отметили факторы риска, которые, по их мнению, оказали влияние на здоровье и эмоциональное состояние (рис.).

К факторам риска, способным влиять на здоровье и возникновение ЭВ в период проведения ДО, учителями были отнесены: напряженность работы — отмечена каждым вторым респондентом (61,1%); низкая двигательная активность (36,1%) — отмечена каждым третьим опрошенным; нерациональное питание (29,2%); отсутствие своевременной медицинской помощи (29,2%). Каждый пятнадцатый опрошенный отметил в качестве фактора риска «отсутствие знаний по профилактике заболеваний» (6,9%).

Шансы развития избытка массы тела и ожирения у учителей, недооценивающих риск развития нарушений здоровья и состояния эмоционального благополучия, были в 2,3 раза выше (ОШ = 0,40; 95% ДИ = 0,22–0,70).

Получена регрессионная модель, учитывающая наиболее информативные переменные, влияющие на состояние здоровья и развитие ЭВ педагогов: возрастно-половые особенности, уровень двигательной активности ($p \leq 0,05$):

$$Y = 1,48 + 0,23X_1 - 0,80X_2,$$

где X_1 — возрастно-половые особенности; X_2 — уровень двигательной активности.

Показано высокое гигиеническое значение двигательной активности как управляемого фактора риска нарушения состояния здоровья педагогов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отсутствие опыта работы у подавляющего большинства педагогов организаций общего образования в условиях ДО оказалось характерным не только для российских учителей, но и для преподавателей всего мира.

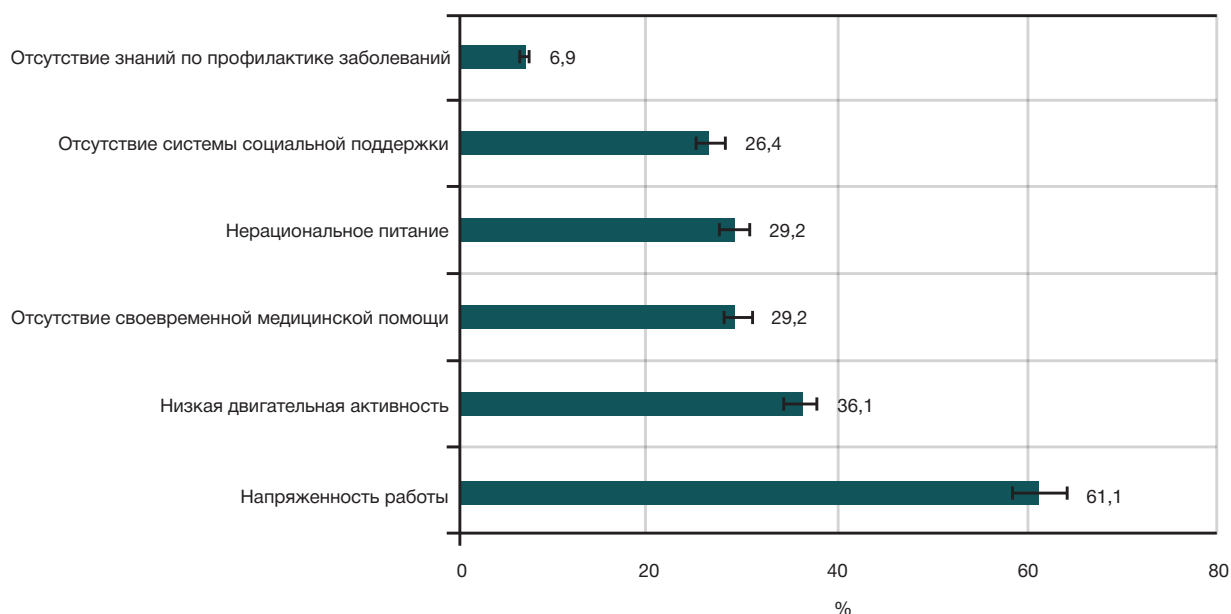


Рис. Факторы риска, которые, по мнению педагогов, оказали влияние на их здоровье и эмоциональное состояние в период проведения ДО

В ходе пандемии COVID-19 учителями школ был накоплен некоторый опыт работы в условиях необходимости адаптироваться к беспрецедентному процессу ДО [18–20].

Анализируя итоги работы в дистанционном формате, педагогическое сообщество пришло к пониманию необходимости анализа состояния физического и психического здоровья всех участников образовательного процесса в условиях ДО. Психологи и педагоги, медики и физиологи говорят о том, что восприятие, понимание и запоминание учебного материала при отсутствии непосредственного взаимодействия ученика и учителя предполагает увеличение нервно-психической нагрузки участников образовательного процесса в несколько раз, требует адаптации учебного материала, форм и методов преподавания под цели ДО [21–29].

Объявленный режим самоизоляции, переход на ДО и связанное с ним освоение информационно-коммуникационных технологий в режиме дефицита времени являлись причиной изменения образа жизни педагогов, увеличения продолжительности и интенсивности работы, что можно расценивать как дополнительный фактор риска развития нарушений эмоциональной сферы педагогов и их здоровья.

Это свидетельствует о недостаточной информированности учителей в вопросах ведения здорового образа жизни, несоблюдении его принципов в повседневной и профессиональной деятельности, что при условии увеличения статического компонента и интенсивности трудовой деятельности способствовало нарушению физического здоровья, наличию ожирения и избытка массы тела и нарушению эмоционального благополучия. Доказано высокое гигиеническое значение двигательной активности как управляемого фактора риска нарушения состояния здоровья и развития эмоционального выгорания педагогов.

ВЫВОДЫ

Выполненное исследование позволило установить недооценку учителями факторов риска развития нарушений здоровья и состояния эмоционального благополучия,

которая имела место еще в период проведения ТО и усугубилась в период работы в дистанционном режиме. Показано высокое значение адекватной субъективной оценки факторов риска нарушения здоровья и эмоционального благополучия (двигательной активности, рационального питания, возможности получения своевременной медицинской помощи как компонентов здорового образа жизни), а также высокое гигиеническое значение уровня информированности о принципах здорового образа жизни и профилактике нарушений состояния здоровья. Подчеркнута высокая актуальность в настоящее время повышения охвата педагогов мероприятиями по гигиеническому воспитанию и пропаганде ЗОЖ, что будет положительно влиять на состояние их здоровья и эмоциональное благополучие, в том числе в условиях внедрения в их профессиональную деятельность информационно-коммуникационных технологий, а также повысит уровень субъективной оценки ими факторов риска нарушения здоровья.

Полученный опыт длительной дистанционной работы обострил имевшиеся проблемы от интенсивного внедрения в образовательный процесс информационно-коммуникационных технологий, помог выявить факторы риска нарушения здоровья и эмоционального благополучия всех участников образовательного процесса, в том числе и учителей, изучить субъективную оценку ими имеющихся факторов риска, наметить приоритетные направления профилактической работы по организации образовательного процесса и гигиеническому воспитанию педагогов. Реализация профилактических программ, в том числе по вопросам безопасного использования ИКТ, режиму труда и отдыха, соблюдения принципов рационального питания, оптимальной двигательной активности среди педагогов поможет не только предупредить развитие нарушений состояния их здоровья, сохранить их эмоциональное благополучие, но и будет способствовать повышению эффективности их профессиональной деятельности, а значит и повысит уровень получаемого обучающимися образования.

Литература

- ГОСТ Р 52653-2006 Информационно-коммуникационные технологии в образовании. Термины и определения. Доступно по ссылке: <https://base.garant.ru/5922784/>.
- Лобачев С. Л., Солдаткин В. И. Дистанционные образовательные технологии: информационный аспект. М.: МЭСИ, 2008.
- Ferraro FV, Ambra FI, Aruta L, et al. Distance learning in the covid-19 era: Perceptions in southern Italy. *Educ Sci*. 2020; 10 (12): 1–10.
- Авксентьев Н. А., Агранович М. Л., Акиндинова Н. В. и др. Общество и пандемия: опыт и уроки борьбы с COVID-19 в России. М., 2020; 744 с.
- Кучма В. Р., Седова А. С., Степанова М. И., Рапопорт И. К., Поленова М. А., Соколова С. Б. и др. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2020; (2): 4–23.
- Попов В. И., Милушкина О. Ю., Скоблина Н. А., Маркелова С. В., Соколова Н. В., Дементьев А. А. Поведенческие риски здоровью студентов в период дистанционного обучения. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (8): 854–60.
- Милушкина О. Ю., Попов В. И., Скоблина Н. А., Маркелова С. В., Соколова Н. В. Использование электронных устройств участниками образовательного процесса при традиционной и дистанционной формах обучения. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020; 3: 85–91.
- Davis CR, Grooms J, Ortega A, et al. Distance learning and parental mental health during COVID-19. *Educ Res*. 2021; 50 (1): 61–64.
- Шереги Ф. Э., Арефьев А. Л., Царьков П. Е. Условия труда педагогов: хронометрический и социологический анализ. М.: Центр социологических исследований, 2016.
- Matiz A, Fabbro F, Paschetto A, et al. Positive impact of mindfulness meditation on mental health of female teachers during the COVID-19 outbreak in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (18): 1–22.
- Stachteas P, Stachteas C. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on secondary school teachers. *Psychiatriki*. 2020; 31 (4): 293–301.
- Ленская Е., редактор. Российские педагоги в зеркале международного сравнительного исследования педагогического корпуса (TALIS 2013). М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2015; 36 с.
- Panisoara IO, Lazar I, Panisoara G, et al. Motivation and

continuance intention towards online instruction among teachers during the COVID-19 pandemic: The mediating effect of burnout and technostress. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (21): 1–29.

14. Милушкина О. Ю., Еремин А. Л., Попов В. И., Скоблина Н. А., Маркелова С. В., Соколова Н. В. и др. Гигиеническая оценка и оптимизация условий труда педагогов в период проведения дистанционного обучения. Медицина труда и промышленная экология. 2020; 60 (7): 424–34.
15. Кирилова С. А. Эмоциональное выгорание педагога в условиях вынужденного перехода к дистанционному обучению: причины и профилактика. *Научное мнение*. 2020; 7–8: 76–82.
16. Пивоваров Ю. П., Скоблина Н. А., Милушкина О. Ю., и др. Использование интернет-опросов в оценке осведомленности об основах здорового образа жизни. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 2: 398–413.
17. Жуков О. Ф., Россосанская Н. С. Профессиональное здоровье учителя. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2011; 3 (73): 75–78.
18. Бойко В. В. Синдром эмоционального выгорания в профессиональном общении. СПб.: Сударыня, 2012; 122 с.
19. Никуличева Н. В., Дьякова О. И., Глуховская О. С. Организация дистанционного обучения в школе, колледже, ВУЗе. *Открытое образование*. 2020; 24 (5): 4–17.
20. Крючкова К. С. Вопросы включения онлайн-курсов в подготовку будущих учителей по основным образовательным программам в ВУЗе. *Вестник педагогических наук*. 2020; 4: 78–84.
21. Леонидова Г. В., Валиахметов Р. М., Баймурзина Г. Р. и др.

Проблемы и перспективы дистанционного обучения в оценках учителей и родителей обучающихся. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020; 13 (4): 202–19.

22. Черемوشкина Л. В., Королева Ю. М. Дистанционное обучение: плюсы и минусы. *Вестник Государственного гуманитарно-технологического университета*. 2020; 3: 28–31.
23. Роберт И. В. Современные информационные технологии в образовании: дидактические проблемы; перспективы использования. М.: ИИО РАО, 2010.
24. Таренко Л. Б. Особенности использования дистанционных технологий при подготовке студентов информационно-ориентированных специальностей. *Образовательные технологии и общество*. 2013; 16 (3): 552–60.
25. Чванова М. С., Храмова М. В. Факторы перехода дистанционных технологий подготовки специалистов на новый уровень развития. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки*. 2010; 85 (5): 222–35.
26. Чванова М. С., Храмова М. В. Модернизация технологий дистанционного обучения наукоемких специальностей. Тамбов, 2012; 327 с.
27. Kaplan AM, Haenlein M. Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. *Business Horizons*. 2016; 59 (4): 441–50.
28. Gorghiu LM, Gorghiu G, Dumitrescu C, Olteanu RL, Glava AE. Integrating ICT in traditional training-reactions of teachers and pupils' involved in FISTE project activities. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2011; 30: 1142–6.
29. Denisov EI. Informational hygiene as a medical and biological tool for health preservation in the digital era. *Am J Biomed Sci & Res*. 2019; 4 (2): 73–75.

References

1. GOST R 52653-2006 Informacionno-kommunikacionnye tehnologii v obrazovanii. Terminy i opredeleniya. Dostupno po ssylke: <https://base.garant.ru/5922784/>. Russian.
2. Lobachev SL, Soldatkin VI. Distancionnye obrazovatel'nye tehnologii: informacionnyj aspekt. M.: MJeSI, 2008. Russian.
3. Ferraro FV, Ambra FI, Aruta L, et al. Distance learning in the covid-19 era: Perceptions in southern Italy. *Educ Sci*. 2020; 10 (12): 1–10.
4. Avksentev NA, Agranovich ML, Akindinova NV, i dr. Obshchestvo i pandemija: opyt i uroki bor'by s COVID-19 v Rossii. M., 2020; 744 s. Russian.
5. Kuchma VR, Sedova AS, Stepanova MI, Rapoport IK, Polenova MA, Sokolova SB, i dr. Osobennosti zhiznedejatel'nosti i samochuvstviya detej i podrostkov, distancionno obuchajushhijhsja vo vremja jepidemii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja*. 2020; (2): 4–23. Russian.
6. Popov VI, Milushkina OYu, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV, Dementev AA. Povedencheskie riski zdorov'ju studentov v period distancionnogo obuchenija. *Gigiena i sanitarija*. 2020; 99 (8): 854–60. Russian.
7. Milushkina OYu, Popov VI, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV. Ispolzovanie jelektronnyh ustrojstv uchastnikami obrazovatel'nogo processa pri tradicionnoj i distancionnoj formah obuchenija. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020; 3: 85–91. Russian.
8. Davis CR, Grooms J, Ortega A, et al. Distance learning and parental mental health during COVID-19. *Educ Res*. 2021; 50 (1): 61–64.
9. Sheregi FYe, Arefev AL, Carkov PE. Uslovija truda pedagogov: hronometricheskij i sociologicheskij analiz. M.: Centr sociologicheskij issledovanij, 2016. Russian.
10. Matiz A, Fabbro F, Paschetto A, et al. Positive impact of mindfulness meditation on mental health of female teachers during the COVID-19 outbreak in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (18): 1–22.
11. Stachteas P, Stachteas C. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on secondary school teachers. *Psychiatriki*. 2020; 31 (4): 293–301.
12. Lenskaja E, redaktor. Rossijskie pedagogi v zerkale mezhdunarodnogo sravnitel'nogo issledovanija pedagogicheskogo korpusa (TALIS 2013). M.: Izd. dom Vyshej shkoly jekonomiki, 2015; 36 s. Russian.
13. Panisoara IO, Lazar I, Panisoara G, et al. Motivation and continuance intention towards online instruction among teachers during the COVID-19 pandemic: The mediating effect of burnout and technostress. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (21): 1–29.
14. Milushkina OYu, Eremin AL, Popov VI, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV, i dr. Gigenicheskaja ocenka i optimizacija uslovij truda pedagogov v period provedenija distancionnogo obuchenija. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2020; 60 (7): 424–34. Russian.
15. Kirilova SA. Jemocional'noe vygoranie pedagoga v uslovijah vynuzhdennogo perehoda k distancionnomu obucheniju: prichiny i profilaktika. *Nauchnoe mnenie*. 2020; 7–8: 76–82. Russian.
16. Pivovarov YuP, Skoblina NA, Milushkina OYu, i dr. Ispol'zovanie internet-oprosov v ocenke osvedomlennosti ob osnovah zdorovogo obraza zhizni. *Sovremennye problemy zdorvoohranenija i medicinskoj statistiki*. 2020; 2: 398–413. Russian.
17. Zhukov OF, Rossoshanskaya NS. Professional'noe zdorov'e uchitelja. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2011; 3 (73): 75–78. Russian.
18. Bojko VV. Sindrom jemocional'nogo vygoranija v professional'nom obshhenii. SPb.: Sudarynja, 2012; 122 s. Russian.
19. Nikulicheva NV, Dyakova OI, Gluhovskaja OS. Organizacija distancionnogo obuchenija v shkole, kolledzhe, VUZe. *Otkrytoe obrazovanie*. 2020; 24 (5): 4–17. Russian.
20. Krjuchkova KS. Voprosy vkljuchenija onlajn-kursov v podgotovku budushhij uchitelej po osnovnym obrazovatel'nym programam

- v VUZe. Vestnik pedagogicheskikh nauk. 2020; 4: 78–84. Russian.
21. Leonidova GV, Valiahmetov RM, Bajmurzina GR, i dr. Problemy i perspektivy distancionnogo obuchenija v ocenkah uchitelej i roditelej obuchajushhihsja. Jekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz. 2020; 13 (4): 202–19. Russian.
 22. Cheremoshkina LV, Koroleva YuM. Distancionnoe obuchenie: pljusy i minusy. Vestnik Gosudarstvennogo gumanitarno-tehnologicheskogo universiteta. 2020; 3: 28–31. Russian.
 23. Robert IV. Sovremennye informacionnye tehnologii v obrazovanii: didakticheskie problemy; perspektivy ispol'zovanija. M.: IIO RAO, 2010. Russian.
 24. Tarenko LB. Osobennosti ispol'zovanija distancionnyh tehnologii pri podgotovke studentov informacionno-orientirovannyh special'nostej. Obrazovatel'nye tehnologii i obshhestvo. 2013; 16 (3): 552–60. Russian.
 25. Chvanova MS, Hramova MV. Faktory perehoda distancionnyh tehnologii podgotovki specialistov na novyj uroven' razvitiya. Vestnik Tambovskogo universiteta. Serija: Gumanitarnye nauki. 2010; 85 (5): 222–35. Russian.
 26. Chvanova MS, Hramova MV. Modernizacija tehnologii distancionnogo obuchenija naukoemkih special'nostej. Tambov, 2012; 327 s.
 27. Kaplan AM, Haenlein M. Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. Business Horizons. 2016; 59 (4): 441–50.
 28. Gorghiu LM, Gorghiu G, Dumitrescu C, Olteanu RL, Glava AE. Integrating ICT in traditional training-reactions of teachers and pupils' involved in FISTE project activities. Procedia-Social and Behavioral Sciences. 2011; 30: 1142–6.
 29. Denisov EI. Informational hygiene as a medical and biological tool for health preservation in the digital era. Am J Biomed Sci & Res. 2019; 4 (2): 73–75.