

# ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ



Russian Military Medical Academy Reports

ОСНОВАН В 1900  
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)  
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM  
VOLUME XLIII

НОМЕР  
ISSUE 1

2024

## УЧРЕДИТЕЛИ

- Военно-медицинская академия
- ООО «Эко-Вектор»

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,  
помещение 1Н  
e-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж  
тел.: +7(812) 292-34-84  
факс: +7(812) 329-71-18  
e-mail: [izvestiavmeda@mail.ru](mailto:izvestiavmeda@mail.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020

Выходит 4 раза в год

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:  
Объединенный каталог «Пресса России»  
<https://www.pressa-rf.ru>  
*подписной индекс*  
81571 — на полугодие  
81561 — на год

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал  
распространяется бесплатно — в режиме  
немедленного открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- CrossRef
- Dimensions
- SciLit
- Semantic Scholar
- Scite

Внесен в список журналов,  
рекомендованных ВАК, от 07.12.2022

Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор».

Ген. директор: Е.В. Щепин  
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева  
Верстка: В.А. Еленин  
Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 15.  
Тираж 500 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В»,  
191180, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А,  
пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812) 646-33-77.  
Заказ № 4-2793-1v.

Подписано в печать 05.04.2024  
Выход в свет 17.04.2024

© ООО «Эко-Вектор», 2024



## Главный редактор

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, докт. мед. наук, профессор,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Заместители главного редактора

Е.В. Ивченко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
В.Н. Цыган, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Выпускающий редактор

А.Е. Коровин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Редакционная коллегия

В.Г. Акимкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт  
эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)  
С.С. Багненко, докт. мед. наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)  
В.Ф. Беженарь, докт. мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный университет  
им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)  
А.Н. Бельский, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)  
И.В. Бойков, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Е.Б. Брусина, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Кемеровский государственный медицинский  
университет (Кемерово, Россия)  
А.А. Будко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)  
Р.В. Деев, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
И.С. Железняк, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
И.С. Захаров, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
М.В. Захаров, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
С.Н. Иллариошкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Научный центр неврологии (Санкт-Петербург, Россия)  
А.В. Карташев, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)  
Е.Ф. Кира, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,  
Группа компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)  
О.В. Ковалишена, докт. мед. наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет  
(Нижний Новгород, Россия)  
А.В. Козлов, канд. мед. наук, докт. педагог. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Б.Н. Котив, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)  
П.Е. Крайнюков, докт. мед. наук, канд. военных наук, доцент, Центральный военный клинический госпиталь  
им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)  
А.А. Кузин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
М.В. Лазуткин, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Д.С. Лебедев, профессор РАН, докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)  
И.В. Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Р.Г. Макеев, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Ю.В. Мирошниченко, докт. фармацевтических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
О.А. Нагибович, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
А.О. Недошвин, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)  
Д.В. Овчинников, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
М.М. Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
И.А. Одинцова, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
К.А. Пашков, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
Н.В. Полунина, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
С.Н. Пузин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии  
и реабилитологии (Москва, Россия)  
С.В. Сазонов, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)  
Е.И. Саконян, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопей и международного сотрудничества  
Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия)  
А.Б. Селезнев, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной  
медицины (Санкт-Петербург, Россия)  
А.И. Соловьев, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Н.Д. Ушакова, докт. мед. наук, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)  
А.Я. Фисун, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
филиал (Москва, Россия)  
Ю.Р. Ханкевич, докт. мед. наук, войсковая часть (Санкт-Петербург, Россия)  
Д.В. Черкашин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
В.С. Чирский, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
М.А. Шаповалова, докт. мед. наук, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)  
А.М. Шелепов, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
Д.Л. Шукевич, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-  
сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)  
Р.И. Ягудина, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

## Отв. секретарь

Т.И. Копыленкова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением  
редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной  
оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Полное или частичное воспроизведение мате-  
риалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

### FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

### PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia

Tel: +7(812)648-83-60,

FAX: +7(812)312-45-72

e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com)

<https://journals.eco-vector.com>

### EDITORIAL

Address:

6Zh, Akademika Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia

Tel: +7(812)292-34-84,

FAX: +7(812)329-71-18

e-mail: [izvestiavmeda@mail.ru](mailto:izvestiavmeda@mail.ru)

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

### INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- CrossRef
- Dimensions
- SciLit
- Semantic Scholar
- Scite

Reference to

*Russian Military Medical Academy Reports*  
is mandatory

### Editor-in-Chief

*E.V. Kryukov*, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Deputy Editors-in-Chief

*E.V. Ivchenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.N. Tsygan*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Issuer editor

*A.E. Korovin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy

(Saint Petersburg, Russia)

### Editorial board

*V.G. Akimkin*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

*S.S. Bagnenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

*V.F. Bezhenar*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Bel'skiikh*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Boykov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*E.B. Brusina*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

*A.A. Budko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

*R.V. Deev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zakharov*, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Zakharov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zheleznyak*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*S.N. Illarionov*, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

*A.V. Kartashev*, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*E.F. Kira*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

*B.N. Kotiv*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.V. Kovalishena*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

*A.V. Kozlov*, M.D., Ph.D. (Medicine), D.Sc. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*P.E. Kravnyukov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

*A.A. Kuzin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Lazutkin*, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.S. Lebedev*, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Litvinenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*R.G. Makiyev*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Miroshniczenko*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.A. Nagibovich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Nedoshivin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Ovchinnikov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.M. Odinok*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.A. Odintsova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*K.A. Pashkov*, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

*N.V. Polunina*, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

*S.N. Puzin*, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care

Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

*S.V. Sazonov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

*E.I. Sakanyan*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

*A.B. Seleznev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine

(Saint Petersburg, Russia)

*A.I. Solov'yov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*N.D. Ushakova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

*A.Ya. Fisun*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

*Yu.R. Khankevich*, M.D., Ph.D. (Medicine), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Cherkashin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.S. Chirskiy*, Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.A. Shapovalova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

*A.M. Shelepov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy

(Saint Petersburg, Russia)

*D.L. Shukevich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

(Kemerovo, Russia)

*R.I. Yagudina*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia

Health Ministry (Moscow, Russia)

### Executive Secretary

*T.I. Kopylenkova*, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher – the Eco-Vector publishing house.



# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Ш.К. Абдулаев, Д.А. Тарумов, К.В. Маркин, А.А. Устюжина*

Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя: особенности статистической обработки данных ROI-анализа ..... 5

*А.Р. Арюков, А.И. Соловьев, В.А. Капацына, А.А. Крутикова, В.А. Романенко, А.Н. Коваленко, А.А. Колесник, А.С. Зинин*  
Разработка методов анализа однонуклеотидных полиморфизмов *Plasmodium falciparum* в генах *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) и *PfDHFR* (G > A), определяющих резистентность к хинолиновой, диамино-пиримидиновой и сульфаниламидной группам противомаларийных препаратов ..... 13

*К.П. Головки, В.Е. Юдин, Д.В. Овчинников, И.А. Барсук, Е.М. Иванькова, В.Н. Александров, Ю.А. Нащекина, Е.М. Гордина, С.А. Божкова*

Антибактериальное раневое покрытие на основе хитозана и повидона, полученное методом 3D-печати ..... 23

*Е.А. Климкина, Ю.Ю. Жидкова, А.А. Ковалева, И.В. Гармашова, О.А. Ватанская*

Разработка состава, технологии и определение показателей качества пленок лекарственных с эторикоксибом ..... 35

*И.К. Солдатов, В.И. Евдокимов, В.Г. Арсентьев, Р.Г. Макиев, В.Ю. Головинова*

Показатели групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России (2010–2022 гг.) ..... 41

*Н.Н. Лавинская, Ю.Л. Старенченко, О.В. Протасов, А.К. Сарсенгалиева*

Структурные аспекты личностной типологии больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа ..... 49

## ОБЗОРЫ

*С.А. Свистунов, А.А. Кузин, Д.А. Жарков, Е.В. Ланцов, С.А. Морозов, И.А. Свистунова, В.В. Шкарупа*

Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции ..... 59

*М.Г. Карайланов, М.С. Панфилов, С.Н. Черкасов, И.Г. Прокин*

Особенности организации оказания в г. Санкт-Петербурге неотложной медицинской помощи в выездной форме ..... 69

*Н.Д. Садовая, А.А. Безменко*

Стратегии скрининга и профилактики рака шейки матки ..... 77

## ДИСКУССИИ

*Н.Б. Тимофеева, А.А. Безменко, Е.В. Осадчая, В.Г. Борщевский*

Клинический случай лечения миомы гигантских размеров ..... 87

*В.В. Рязанов, Г.К. Садыкова, Г.Е. Труфанов, И.С. Железняк, С.С. Багненко, В.В. Ипатов, Л.В. Воронков, Г.Г. Романов, Г.О. Багатурия*

Острый аппендицит у взрослых: только клиничко-лабораторная диагностика, только визуализационная диагностика, или и то и другое? ..... 91

## ПЕРСОНАЛИИ

*А.А. Безменко, Е.Ф. Кира, В.Ф. Беженарь, В.Г. Абашин, С.В. Бескровный, Д.И. Гайворонских, И.С. Захаров, О.А. Шкарупа*

К 100-летию профессора Виктора Павловича Баскакова ..... 109

*О.Г. Черников, Ю.В. Грабский*

Олег Константинович Бумай (памяти учителя, коллеги, товарища) ..... 115



# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLES

*Sh.K. Abdulaev, D.A. Tarumov, K.V. Markin, A.A. Ustyuzhina*

Resting-state functional magnetic resonance imaging: features of statistical processing of ROI-analysis data ..... 5

*A.R. Aryukov, A.I. Soloviev, V.A. Kapatsyna, A.A. Krutikova, V.A. Romanenko, A.N. Kovalenko, A.A. Kolesnik, A.S. Zinin*  
Development of methods to analyse *Plasmodium falciparum* single nucleotide polymorphisms in *PfCRT* (A > C),  
*PfMDR1* (A > T) and *PfDHFR* (G > A) genes that determine resistance to quinoline, diamino-pyrimidine and  
sulfonamide groups of antimalarial drugs ..... 13

*K.P. Golovko, V.E. Yudin, D.V. Ovchinnikov, I.A. Barsuk, E.M. Ivan'kova, V.N. Aleksandrov, Yu.A. Nashchekina,  
E.M. Gordina, S.A. Bozhkova*

Antibacterial wound coating based on chitosan and povidone, obtained by 3D printing ..... 23

*E.A. Klimkina, Yu.Yu. Zhidkova, A.A. Kovaleva, I.V. Garmashova, O.A. Vatanskaya*

Development of composition, technology and determination of quality indicators of medicinal films with etoricoxib .... 35

*I.K. Soldatov, V.I. Evdokimov, V.G. Arsentiev, R.G. Makiev, V.Yu. Golovinova*

Indicators of health groups of pupils of general education organizations  
of the Russian Ministry of Defense (2010–2022) ..... 41

*N.N. Lavinskaia, Yu.L. Starenchenko, O.V. Protasov, A.K. Sarsengalieva*

Structural aspects of personality typology of patients suffering from cardiovascular pathology  
associated with type 2 diabetes mellitus ..... 49

## REVIEW

*S.A. Svistunov, A.A. Kuzin, D.A. Zharkov, E.V. Lantsov, S.A. Morozov, I.A. Svistunova, V.V. Shkarupa*

Modern technologies of early diagnosis of wound infection ..... 59

*M.G. Karailanov, M.S. Panfilov, S.N. Cherkasov, I.G. Prokin*

Features of organizing the provision of emergency medical care on-site in the city of Saint Petersburg ..... 69

*N.D. Sadovaya, A.A. Bezmenko*

There are strategies for screening and prevention of cervical cancer ..... 77

## DISCUSSION

*N.B. Timofeeva, A.A. Bezmenko, E.V. Osadchaya, V.G. Borshchevsky*

Clinical case of treatment of giant uterine fibroid ..... 87

*V.V. Ryazanov, G.K. Sadykova, G.E. Trufanov, I.S. Zheleznyak, S.S. Bagnenko, V.V. Ipatov, L.V. Voronkov,  
G.G. Romanov, G.O. Bagaturia*

Acute appendicitis in adults: only clinical and laboratory diagnostics, only imaging, or both?..... 91

## PERSONALIA

*A.A. Bezmenko, E.F. Kira, V.F. Bezhenar, V.G. Abashin, S.V. Beskrovny, D.I. Gaivoronskikh, I.S. Zakharov, O.A. Shkarupa*

To the 100<sup>th</sup> anniversary of professor Viktor Pavlovich Baskakov ..... 109

*O.G. Chernikov, Yu.V. Grabskiy*

Oleg Konstantinovich Bumay (in memory of a teacher, colleague, comrade) ..... 115

УДК 616-073.75

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

Научная статья

# Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя: особенности статистической обработки данных ROI-анализа

Ш.К. Абдулаев, Д.А. Тарумов, К.В. Маркин, А.А. Устюжина

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Во многих работах для исследования внутри- и межсетевых связей используют метод построения нейросетей — анализ на основе зон интереса. Противоречивые результаты, получаемые при оценке коннективности головного мозга с использованием анализа на основе зон интереса, можно объяснить методологическими различиями, связанными со статистической обработкой данных функциональной магнитно-резонансной томографии. В связи с этим актуально проведение исследования со сравнительной оценкой различных статистических методов анализа на основе зон интереса в обработке данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя.

**Цель исследования:** оценить функциональную связность основных нейросетей покоя головного мозга при анализе на основе зон интереса с применением различных статистических подходов.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 15 функциональных магнитно-резонансных томографий в состоянии покоя головного мозга пациентов без неврологической и психической патологии. Функциональное магнитно-резонансное исследование выполнялось на сканере Philips Ingenia 1,5 Тл с использованием последовательности градиентной эхо-планарной визуализации. Для построения нейросетей применен анализ на основе зон интереса. Статистическую обработку данных выполняли с помощью методов функциональной сетевой коннективности, пространственной парной кластеризации, основанной на анализе рандомизации/перестановки, и улучшения беспорогового кластера.

**Результаты.** Количество связей между структурами сетей головного мозга, зафиксированных при использовании метода функциональной сетевой коннективности, равно 280, пространственной парной кластеризации — 186, улучшения беспорогового кластера — 182. Интересный факт заключается в том, что отрицательные связи выявлены только при использовании параметрической статистики.

**Заключение.** Выполнена сравнительная оценка методов статистической обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии при проведении анализа на основе зон интереса. Метод функциональной сетевой коннективности на основе многомерной параметрической статистики оказался информативнее, чем пространственная парная кластеризация, основанная на анализе перестановок/рандомизации, и метод, основанный на улучшении беспорогового кластера. Несмотря на возрастающую в последние годы популярность функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя в исследовании функциональной активности и коннективности головного мозга, нет стандартизированных алгоритмов построения его нейросетей.

**Ключевые слова:** нейросети покоя; ROI-анализ; статистика; фМРТ в состоянии покоя.

## Как цитировать

Абдулаев Ш.К., Тарумов Д.А., Маркин К.В., Устюжина А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя: особенности статистической обработки данных ROI-анализа // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

Research Article

# Resting-state functional magnetic resonance imaging: features of statistical processing of ROI-analysis data

Shamil' K. Abdulaev, Dmitriy A. Tarumov, Kirill V. Markin, Aleksandra A. Ustyuzhina

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In many works, to study intra- and inter-network connections, a method for constructing networks is used — ROI-analysis (region of interest analysis). The conflicting results obtained when assessing brain connectivity using ROI-analysis can be explained by methodological differences associated with the statistical processing of fMRI data. In this regard, it is relevant to conduct a study with a comparative assessment of various statistical methods of ROI-analysis in processing resting state fMRI data.

**AIM:** to assess the functional connectivity of the main resting state networks of the brain using ROI-analysis using various statistical approaches.

**MATERIALS AND METHODS:** We analyzed data from 15 resting-state fMRI studies of the brain of patients without neurological and mental pathology. fMRI scanning was performed on a Phillips Ingenia 1.5 T scanner using a gradient echo-planar imaging (EPI-BOLD) sequence. ROI-analysis was used to build networks. Statistical data processing was performed using methods: functional network connectivity, randomization/permutation spatial pairwise clustering statistics, and threshold-free cluster enhancement.

**RESULTS:** The number of connections between the structures of brain networks recorded using the method of functional network connectivity is 280, spatial pairwise clustering — 186, threshold-free cluster enhancement — 182. An interesting fact is that negative connections were identified only when using parametric statistics.

**CONCLUSION:** A comparative assessment of methods for statistical processing of fMRI data during ROI-analysis was carried out. The functional network connectivity method based on multivariate parametric statistics turned out to be more informative than randomization/permutation spatial pairwise clustering statistics and the method based on threshold-free cluster enhancement. Despite the growing popularity in recent years of resting-state fMRI in the study of functional activity and connectivity of the brain, there are no standardized algorithms for constructing networks of the brain.

**Keywords:** resting-state networks; resting-state fMRI; ROI-analysis; statistics.

## To cite this article

Abdulaev ShK, Tarumov DA, Markin KV, Ustyuzhina AA. Resting-state functional magnetic resonance imaging: features of statistical processing of ROI-analysis data. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

Received: 16.11.2023

Accepted: 26.12.2023

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

研究文章

# 静息状态下的功能磁共振成像：ROI分析数据统计处理的特点

Shamil' K. Abdulaev, Dmitriy A. Tarumov, Kirill V. Markin, Aleksandra A. Ustyuzhina

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

**现实意义。**在许多研究中，使用构建神经网络的方法来研究网络内和网络间的联系——基于感兴趣区域的分析。使用兴趣区分析法评估大脑连通性时获得的结果相互矛盾，这可以用功能磁共振成像数据统计处理方法上的差异来解释。因此，在处理静息状态下的功能磁共振成像数据时，有必要对基于兴趣区的不同统计分析方法进行比较评估。

本研究的目的是评估主要静息状态下大脑神经网络的功能连接性，根据感兴趣的区域，采用不同的统计方法进行分析。

**材料和方法。**我们对15名无神经和精神疾病患者的大脑静息状态下的功能磁共振成像数据进行了分析。功能性磁共振成像是在1.5 TL Phillips Ingenia扫描仪上使用梯度回波平面成像序列进行的。在构建神经网络时采用了基于兴趣区的分析方法。统计数据处理采用了功能网络连接、基于随机化/重排分析的空间成对聚类和无角聚类增强等方法。

**结果。**使用功能网络连接法记录的大脑网络结构之间的连接数量为280个，空间成对聚类为186个，无角聚类增强为182个。一个有趣的事实是，只有在使用参数统计时负联系才会被识别出来。

**结论。**对基于兴趣区分析中功能磁共振成像数据的统计处理方法进行了比较评估。事实证明，基于多元参数统计的功能网络连接方法比基于置换/随机分析的空间成对聚类方法和基于无角聚类增强的方法信息量更大。尽管近年来静息状态下的功能磁共振成像在大脑功能活动和连接性研究中越来越受欢迎，但目前还没有构建其神经网络的标准算法。

**关键词：**静息神经网络；ROI分析；统计学；静息态fMRI。

## To cite this article

Abdulaev ShK, Tarumov DA, Markin KV, Ustyuzhina AA. 静息状态下的功能磁共振成像：ROI分析数据统计处理的特点. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623485>

收到: 16.11.2023

接受: 26.12.2023

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) в состоянии покоя представляет собой уникальную методику для изучения патофизиологии заболеваний, связанных с нарушением функциональной деятельности головного мозга [1–3], основанную на регистрации степени насыщения крови кислородом в локальном участке мозга (BOLD-сигнала). В последнее время исследователи выдвигают гипотезы, в соответствии с которыми в основе многих неврологических и психических заболеваний лежит патологическая связность между нейросетями покоя [4, 5]. Нейросети покоя — термин, который относится к пространственно независимым структурам головного мозга, способным к согласованным активациям без конкретных задач или стимулов, участвующих в выполнении различных когнитивных функций, обнаружении, обработке и интеграции внутренних и внешних стимулов, а также психических процессов [6, 7]. В современных нейробиологических исследованиях выделяют 8 основных нейросетей покоя [8–10]:

1. Сеть пассивного режима работы: медиальная префронтальная кора, задняя поясная кора/предклинье, нижний отдел теменной доли с обеих сторон.
2. Сенсомоторная сеть: верхняя (дополнительная моторная кора медиальных отделов лобных долей), двусторонняя латеральная (моторная и сенсорная кора с обеих сторон).
3. Зрительная сеть: медиальная, затылочная и латеральные подсети.
4. Сеть выявления значимости: передняя поясная кора, островок, ростральная префронтальная кора и супрамargинальная извилина.
5. Дорсальная сеть внимания: фронтальное поле зрения и внутритеменная борозда.
6. Сеть исполнительного контроля (синоним: лобно-теменная сеть): дорсолатеральная префронтальная и задняя теменная кора с обеих сторон.
7. Речевая сеть: нижние лобные извилины и задние отделы верхней височной извилины с обеих сторон.
8. Мозжечковая сеть: передняя и задняя доли мозжечка.

Во многих работах для исследования внутри- и межсетевых связей используют метод построения нейросетей как анализ на основе зон интереса (ROI-анализ). Противоречивые результаты, получаемые при оценке связности головного мозга с использованием ROI-анализа, можно объяснить методологическими различиями, связанными со статистической обработкой данных фМРТ. Воспроизводимость научных результатов имеет большое значение для получения валидных научных данных. Главным образом различия наблюдаются при выборе метода статистического анализа нейросетей.

Наиболее популярными методами статистической обработки данных при ROI-анализе являются: параметрическая статистика на основе функциональной сетевой

коннективности; непараметрическая статистика, основанная на анализе рандомизации/перестановки — пространственная парная кластеризация; непараметрическая статистика, основанная на улучшении беспорогового кластера [11].

На данный момент отсутствуют научные работы с применением нескольких методов статистической обработки к одному набору данных. В связи с этим является актуальным проведение исследования со сравнительной оценкой различных статистических методов ROI-анализа в обработке данных фМРТ в состоянии покоя.

*Цель исследования* — оценить функциональную связность основных нейросетей покоя головного мозга при ROI-анализе с применением различных статистических подходов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производился ретроспективный анализ результатов 15 фМРТ-исследований в состоянии покоя головного мозга, взятых из базы данных кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) Военно-медицинской академии. По результатам анализа отобраны МР-исследования пациентов без неврологической и психической патологии. Функциональное МР-сканирование выполнялось в отделении МРТ на сканере Philips Ingenia 1,5 Тл. Изображения фМРТ в состоянии покоя были получены с использованием EPI-BOLD: время повторения (TR) = 3000 мс, время эха (TE) = 50 мс, поле зрения (FOV) = 250 мм, угол поворота (FA) = 90°, матрица = 128 × 128, толщина среза = 4 мм, зазор между срезами = 0,6 мм, 280 объемов. T1-взвешенные данные высокого разрешения (структурные изображения) были получены с использованием последовательности 3D-TFE (TR = 7,5 мс, TE = 3,5 мс, FA = 8°, матрица = 256 × 256, толщина среза = 1,2 мм, объем 1).

Все данные были проанализированы с помощью нейровизуализационных программ MATLAB, CONN 21a, SPM 12 [12]. Предварительная обработка включала функциональное выравнивание и развертывание, коррекцию синхронизации срезов, прямую функциональную сегментацию и нормализацию в системе координат пространства Монреальского неврологического института, а также функциональное пространственное сглаживание с использованием ядра Гаусса шириной 8 мм. Выбросы (артефакты BOLD-сигнала) идентифицировались с помощью набора инструментов ART, если они отличались более чем на 3 стандартных отклонения от средней интенсивности изображения. Стратегия шумоподавления на базе анатомических компонентов (aCompCor) отсеивала ложные источники шума (например, физиологические) [13]. Затем была применена полосовая фильтрация с частотным окном 0,01–0,1 Гц.

После всех процессов предобработки выполнялся ROI-анализ для определения функциональной связности между нейросетями головного мозга. Она количественно

определялась путем расчета корреляций (коэффициента корреляции Пирсона) между временными рядами изменения BOLD-сигнала по всему мозгу.

Для статистической обработки данных ROI-анализа нами применялись:

1. Метод функциональной сетевой коннективности (Functional Network Connectivity — FNC) на основе многомерной параметрической статистики [14]. Процесс начинается с определения интересующих сетей. Далее FNC анализирует весь набор связей между всеми парами ROI внутри и между сетями, выполняя многомерный параметрический анализ общей линейной модели всех соединений, входящих в каждый из этих наборов (кластеров) связей. Для окончательной оценки отдельных кластеров используется скорректированное  $p$ -значение с поправкой на ожидаемую долю ложных отклонений (коэффициент Бенджамини–Хохберга, FDR) на уровне кластера ( $p < 0,05$ ) для выбора из всех наборов межсетевых подключений тех, которые считаются значимыми, вместе с нескорректированным  $p$ -значением порога высоты (уровня соединения) ( $p < 0,05$ ), чтобы охарактеризовать структуру отдельных соединений в пределах каждого значимого набора.

2. Непараметрическая статистика на основе рандомизации/перестановки — пространственная парная кластеризация (Spatial Pairwise Clustering — SPC) [15]. Процесс начинается с матрицы, оцененной с использованием общей линейной модели. Сети в этой матрице сортируются либо вручную пользователем (например, из атласа), либо автоматически с использованием процедуры иерархической кластеризации [16]. Далее с помощью порога «высоты» ( $p < 0,001$ ) определяется статистическая параметрическая карта. Полученные надпороговые области определяют серию непересекающихся кластеров. Каждый кластер характеризуется своей массой (суммой квадрата  $F$ - или  $T$ -статистики по всем соединениям внутри каждого кластера), затем они сравниваются с распределением ожидаемых значений массы кластера при нулевой гипотезе, которое численно оценивается с использованием множественных (1000 или более) итераций рандомизации/перестановки исходных данных. Для оценки отдельных кластеров используются нескорректированное  $p$ -значение на уровне кластера ( $p < 0,01$ ) и  $p$ -значение с поправкой на ожидаемую долю ложных отклонений (FDR) на уровне кластера ( $p < 0,05$ ) для выбора из всех кластеров тех, которые считаются значимыми.

3. Непараметрическая статистика на основе улучшения беспорогового кластера (Threshold Free Cluster Enhancement — TFCE) [17]. Подобно анализу пространственной парной кластеризации, TFCE начинается со всей матрицы, оцененной с использованием общей линейной модели, при этом сети снова сортируются либо вручную, либо автоматически. Вместо определения статистической параметрической карты с использованием порога высоты анализ продолжается путем вычисления соответствующей

карты оценок TFCE, объединяя силу статистического эффекта для каждого соединения с размером всех кластеров. Затем ожидаемое распределение значений TFCE при нулевой гипотезе численно оценивается с использованием нескольких (1000 или более) итераций рандомизации/перестановки исходных данных. Для выбора из всех кластеров тех, которые считаются значимыми, применяется  $p$ -значение с поправкой на групповую вероятность ошибки (FWE) на уровне кластера ( $p < 0,05$ ).

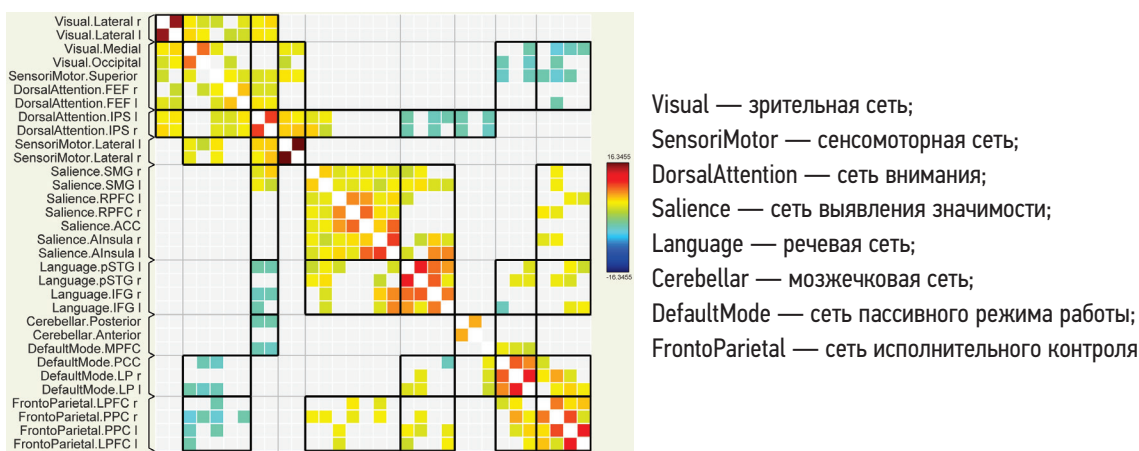
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам применения различных методов статистической обработки получены матрицы коннективности, позволяющие судить о меж- и внутрисетевых связях (рис. 1, 2). При использовании метода функциональной сетевой коннективности визуальная и сенсомоторная сети имеют положительные связи между собой и с сетью внимания и отрицательные — с сетями пассивного режима работы и исполнительного контроля (рис. 1). У сети внимания отмечаются положительные связи с сетями выявления значимости, визуальной и сенсомоторной; отрицательные — с сетями пассивного режима работы, исполнительного контроля, языковой и мозжечковой. Для мозжечковой сети данная связь единственная. Сеть выявления значимости взаимодействует с сетями внимания, исполнительного контроля и языковой, все связи имеют положительную корреляцию. Языковая сеть положительно функционально связана с сетями выявления значимости и исполнительного контроля и отрицательно — с сетью внимания. С сетью пассивного режима работы языковая сеть имеет связи как с прямой, так и с обратной корреляцией. Сети пассивного режима работы и исполнительного контроля связаны между собой, с сетями внимания, визуальной, сенсомоторной и языковой. Кроме того, сеть исполнительного контроля связана еще и с сетью выявления значимости.

При применении методов непараметрической статистики выявлены следующие отличительные особенности в отличие от параметрического метода: визуальная, сенсомоторная сети и сеть внимания не имеют связей с сетями пассивного режима работы и исполнительного контроля (рис. 2). При этом у сети внимания отсутствует коннективность с языковой и мозжечковой сетями. Сеть пассивного режима работы связана только с сетью исполнительного контроля. Вышеописанные сети имеют одинаковую коннективность при SPC и TFCE, в остальных сетях, функциональная связность которых представлена в таблице, результаты разнятся.

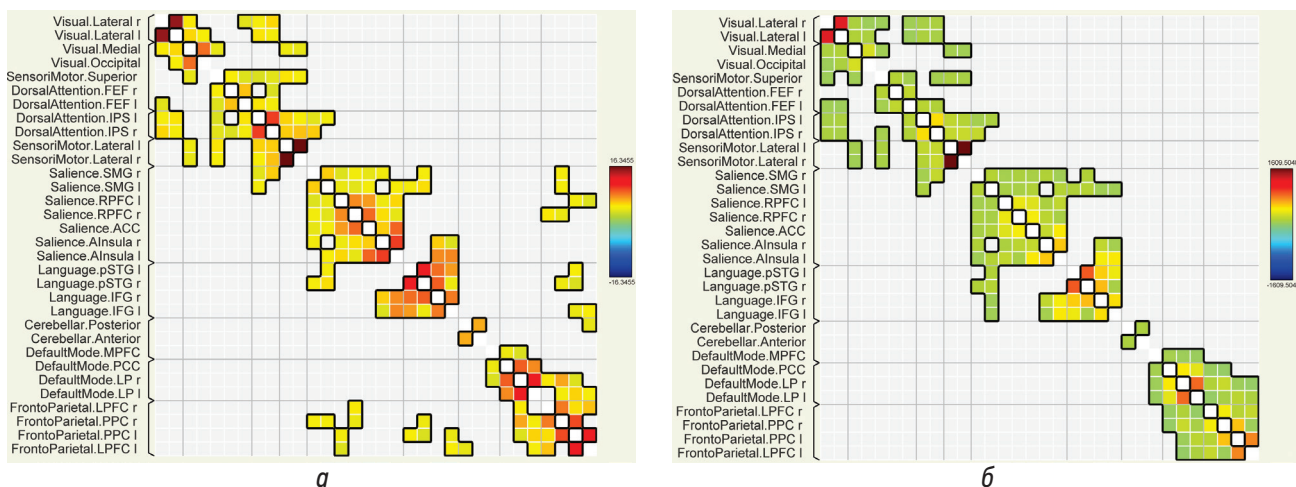
Количество связей между структурами сетей головного мозга, зафиксированных при использовании метода функциональной сетевой коннективности, равно 280, пространственной парной кластеризации — 186, улучшения беспорогового кластера — 182. Интересный факт заключается в том, что отрицательные связи выявлены только





**Рис. 1.** Матрица коннективности при использовании метода многомерной параметрической статистики на основе функциональной сетевой коннективности (FCN)

**Fig. 1.** Connectivity matrix using the method of multivariate parametric statistics based on functional network connectivity (FCN)



Visual — зрительная сеть; SensoriMotor — сенсомоторная сеть; DorsalAttention — сеть внимания;  
Salience — сеть выявления значимости; Language — речевая сеть; Cerebellar — мозжечковая сеть;  
DefaultMode — сеть пассивного режима работы; FrontoParietal — сеть исполнительного контроля

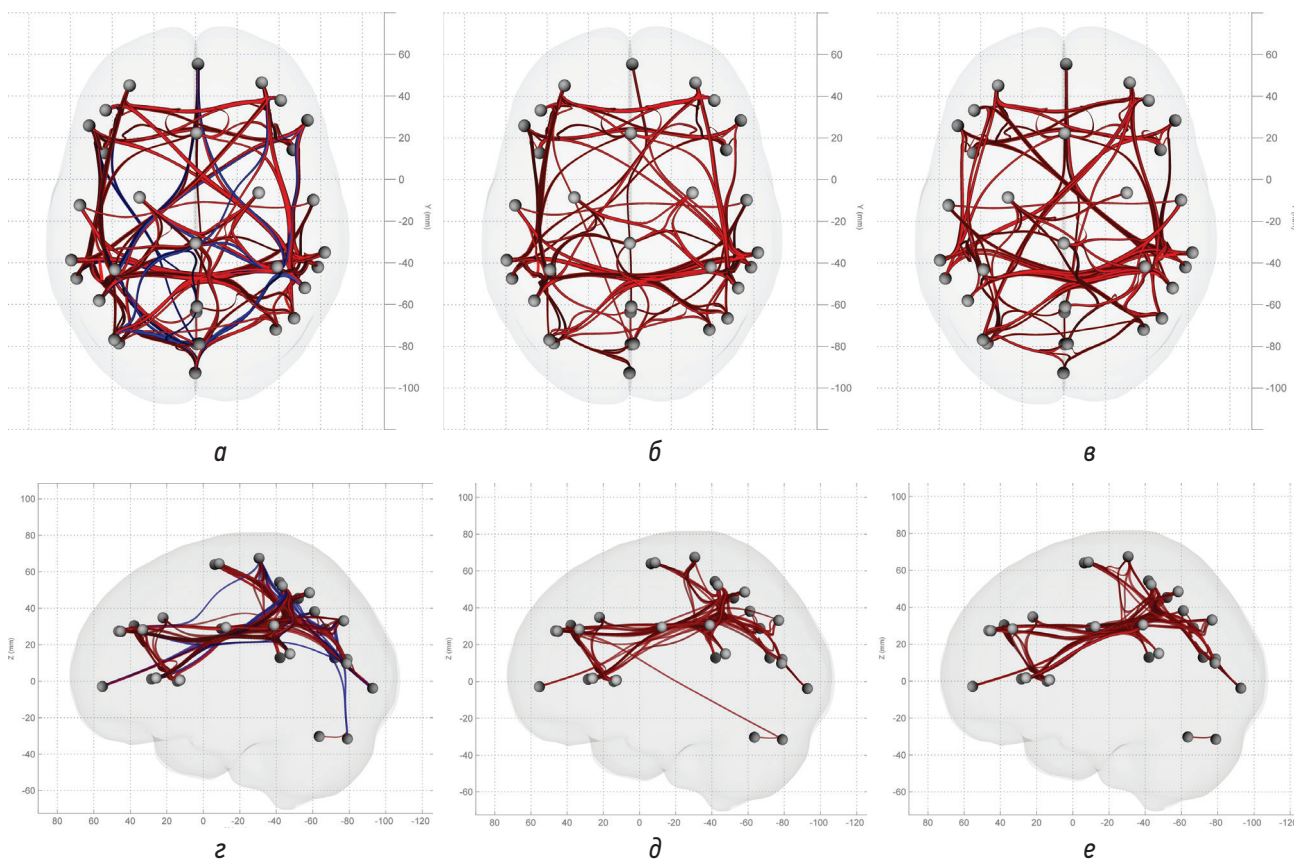
**Рис. 2.** Матрица коннективности при использовании методов непараметрической статистики на основе: а — анализа рандомизации/перестановки — пространственная парная кластеризация (SPC); б — улучшения беспорогового кластера (TFCE)

**Fig. 2.** Connectivity matrix using non-parametric statistics methods based on: а — randomization/permutation spatial pairwise clustering (SPC); б — threshold free cluster enhancement (TFCE)

**Таблица.** Коннективность нейросетей головного мозга при использовании методов непараметрической статистики

**Table.** Connectivity of brain networks using nonparametric statistics methods

Нейросети покоя	SPC	TFCE
Сеть выявления значимости	Сеть внимания, языковая сеть, сеть исполнительного контроля	Сеть внимания, языковая сеть
Языковая сеть	Сеть выявления значимости, сеть исполнительного контроля	Сеть выявления значимости
Мозжечковая сеть	Сеть исполнительного контроля	—
Сеть исполнительного контроля	Мозжечковая сеть, сенсомоторная сеть, сеть внимания, языковая сеть, сеть пассивного режима работы	Сеть пассивного режима работы



**Рис. 3.** Пространственное изображение функциональных связей нейросетей покоя головного мозга при использовании методов статистики обработки: *а, г* — функциональная сетевая связность (FCN); *б, д* — анализ рандомизации/перестановки — пространственная парная кластеризация (SPC); *в, е* — улучшение беспорогового кластера (TFCE)

**Fig. 3.** Spatial image of the functional connections of the resting state networks of the brain using processing statistics methods: *а, г* — functional network connectivity (FCN); *б, д* — randomization/permutation spatial pairwise clustering (SPC); *в, е* — threshold free cluster enhancement (TFCE)

при использовании параметрической статистики (рис. 3). Отрицательные корреляции несут важную информацию, так как они свидетельствуют об угнетении одной сети при активации другой. Об антикоррелированности сетей свидетельствует и набирающая популярность теория тройной сетевой модели [5].

В большинстве работ, связанных с изучением нейросетей головного мозга, авторы не указывают примененный метод статистической обработки. Разнонаправленные результаты данных фМРТ в состоянии покоя могут быть связаны с различными методическими подходами к ней. Как показано в нашей работе, выбор того или иного статистического метода к одному набору данных оказывает значительное влияние на результаты исследования.

Несмотря на большее количество связей, выявленных с помощью метода параметрической статистики, нельзя однозначно утверждать его преимущество перед непараметрическими методами. Остается неуточненным вопрос, какую информацию дадут рассмотренные методы при межгрупповой обработке, когда потребуется сравнить данные фМРТ пациентов с какой-либо патологией и контрольной группы, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на возрастающую в последние годы популярность фМРТ в состоянии покоя в исследовании функциональной активности и связности головного мозга, нет стандартизированных алгоритмов построения его нейросетей. Имеются различные методы анализа функциональной интеграции и сегрегации головного мозга, каждый из которых в итоге несет уникальную информацию. Вместе с тем каждый из этих методов имеет свои особенности в статистической обработке данных.

Метод функциональной сетевой связности на основе многомерной параметрической статистики позволяет определить большее количество функциональных связей по сравнению с непараметрическими методами. Важной особенностью данного метода является выявление связей с отрицательной корреляцией. В ходе нашего исследования среди непараметрических методов пространственная парная кластеризация, основанная на анализе рандомизации/перестановки, оказалась информативнее метода, основанного на улучшении беспорогового кластера.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в рамках диссертационного исследования и одобрено локальным этическим комитетом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кремнева Е.И., Синицын Д.О., Добрынина Л.А., и др. Функциональная МРТ покоя в неврологии и психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 2. С. 5–14. EDN: FWPFIM doi: 10.17116/jnevro20221220215
2. Абдулаев Ш.К., Тарумов Д.А., Шамрей В.К., и др. Функциональные нарушения в крупномасштабных сетях покоя головного мозга при опиоидной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 5. С. 165–170. EDN: SWMZBG doi: 10.17116/jnevro2023123051165
3. Ублинский М.В., Семенова Н.А., Манжурцев А.В., и др. Исследование нарушений функциональных связей между сетью пассивного режима работы мозга и структурами мозжечка у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в острой стадии по данным фМРТ состояния покоя // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24, № 2. С. 131–137. EDN: OEKXCT doi: 10.24835/1607-0763-2020-2-131-137
4. Friston K., Brown H.R., Siemerkus J., Stephan K.E. The dysconnection hypothesis // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 176, N. 2–3. P. 83–94. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.014
5. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model // *Trends Cogn. Sci.* 2011. Vol. 15, N. 10. P. 483–506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003
6. Littow H., Huossa V., Karjalainen S., et al. Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia — a whole-brain resting-state ICA study // *Front. Psychiatry.* 2015. Vol. 6. P. 26. doi: 10.3389/fpsy.2015.00026
7. Bastos-Leite A.J., Ridgway G.R., Silveira C., et al. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41, N. 1. P. 144–153. doi: 10.1093/schbul/sbu080
8. Rong B., Huang H., Gao G., et al. Widespread intra- and inter-network dysconnectivity among large-scale resting state networks in schizophrenia // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, N. 9. P. 3176. doi: 10.3390/jcm12093176
9. Kornelsen J., Wilson A., Labus J.S., et al. Brain resting-state network alterations associated with crohn's disease // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 48. doi: 10.3389/fneur.2020.00048
10. Буккиева Т.А., Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю., и др. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 2. С. 150–170. EDN: IKLSOY doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170
11. Nieto-Castanon A. Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN. Boston, MA: Hilbert Press, 2020. ISBN: 978-0-578-64400-4 doi: 10.56441/hilbertpress.2207.6598
12. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks // *Brain Connect.* 2012. Vol. 2, N. 3. P. 125–141. doi: 10.1089/brain.2012.0073
13. Behzadi Y., Restom K., Liu J., Liu T.T. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based FMRI // *Neuroimage.* 2007. Vol. 37, N. 1. P. 90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
14. Jafri M.J., Pearlson G.D., Stevens M., Calhoun V.D. A method for functional network connectivity among spatially independent resting state components in schizophrenia // *Neuroimage.* 2008. Vol. 39, N. 4. P. 1666–1681. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.001
15. Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T. Network-based statistic: identifying differences in brain networks // *Neuroimage.* 2010. Vol. 53, N. 4. P. 1197–1207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.041
16. Bar-Joseph Z., Gifford D.K., Jaakkola T.S. Fast optimal leaf ordering for hierarchical clustering // *Bioinformatics.* 2001. Vol. 17, suppl. 1. S22–S29. EDN: ILDQBF doi: 10.1093/bioinformatics/17.suppl\_1.s22
17. Smith S.M., Nichols T.E. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference // *Neuroimage.* 2009. Vol. 44, N. 1. P. 83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061

## REFERENCES

1. Kremneva EI, Sinitsyn DO, Dobryнина LA, et al. Resting state functional MRI in neurology and psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(2):5–14. (In Russ.) EDN: FWPFIM doi: 10.17116/jnevro20221220215
2. Abdulaev ShK, Tarumov DA, Shamrey VK, et al. Functional impairments in large-scale brain projects in opioid addiction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(5):165–170. (In Russ.) EDN: SWMZBG doi: 10.17116/jnevro2023123051165
3. Ublinskiy MV, Semenova NA, Manzhurtsev AV, et al. Dysfunction of cerebellum functional connectivity between default mode network and cerebellar structures in patients with mild traumatic brain injury in acute stage. rsfMRI study. *Medical Visualization.* 2020;24(2):131–137. (In Russ.) EDN: OEKXCT doi: 10.24835/1607-0763-2020-2-131-137
4. Friston K, Brown HR, Siemerkus J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis. *Schizophr Res.* 2016;176(2–3):83–94. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.014



5. Menon V. Large-Scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10): 483–506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003
6. Littow H, Huossa V, Karjalainen S, et al. Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia — a whole-brain resting-state ICA study. *Front Psychiatry.* 2015;6:26. doi: 10.3389/fpsy.2015.00026
7. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C, et al. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull.* 2015;41(1):144–153. doi: 10.1093/schbul/sbu080
8. Rong B, Huang H, Gao G, et al. Widespread intra- and inter-network dysconnectivity among large-scale resting state networks in schizophrenia. *J Clin Med.* 2023;12(9):3176. doi: 10.3390/jcm12093176
9. Kornelsen J, Wilson A, Labus JS, et al. Brain resting-state network alterations associated with crohn's disease. *Front Neurol.* 2020;11:48. doi: 10.3389/fneur.2020.00048
10. Bukkieva TA, Chegina DS, Efimtsev AY, et al. Resting state functional MRI. General issues and clinical application. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2019;9(2):150–170. (In Russ.) EDN: IKLSOY doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170
11. Nieto-Castanon A. *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN.* Boston, MA: Hilbert Press; 2020. doi: 10.56441/hilbertpress.2207.6598
12. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125–141. doi: 10.1089/brain.2012.0073
13. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A Component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage.* 2007;37(1):90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
14. Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting state components in schizophrenia. *Neuroimage.* 2008;39(4): 1666–1681. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.001
15. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage.* 2010;53(4): 1197–1207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.041
16. Bar-Joseph Z, Gifford DK, Jaakkola TS. Fast optimal leaf ordering for hierarchical clustering. *Bioinformatics.* 2001;17(suppl 1):S22–S29. EDN: ILDQBF doi: 10.1093/bioinformatics/17.suppl\_1.s22
17. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage.* 2009;44(1):83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061

## ОБ АВТОРАХ

**\*Шамиль Казимагомедович Абдулаев;** адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Scopus Author ID: 58314274300; ORCID: 0000-0002-5126-4212; eLibrary SPIN: 1322-3690

**Дмитрий Андреевич Тарумов,** докт. мед. наук, доцент; Scopus Author ID: 56561933300; ORCID: 0000-0002-9874-5523; eLibrary SPIN: 7608-5045

**Кирилл Валерьевич Маркин;** Scopus Author ID: 57739070400; ORCID: 0000-0002-6242-1279; eLibrary SPIN: 5416-7490

**Александра Аркадьевна Устюжина;** ORCID: 0009-0003-7282-0163

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Shamil' K. Abdulaev;** address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Scopus Author ID: 58314274300; ORCID: 0000-0002-5126-4212; eLibrary SPIN: 1322-3690

**Dmitriy A. Tarumov,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; Scopus Author ID: 56561933300; ORCID: 0000-0002-9874-5523; eLibrary SPIN: 7608-5045

**Kirill V. Markin;** Scopus Author ID: 57739070400; ORCID: 0000-0002-6242-1279; eLibrary SPIN: 5416-7490

**Aleksandra A. Ustyuzhina;** ORCID: 0009-0003-7282-0163;

УДК 616.936.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

Научная статья

# Разработка методов анализа однонуклеотидных полиморфизмов *Plasmodium falciparum* в генах *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) и *PfDHFR* (G > A), определяющих резистентность к хинолиновой, диамино-пиримидиновой и сульфаниламидной группам противомаларийных препаратов

А.Р. Арюков<sup>1</sup>, А.И. Соловьев<sup>1</sup>, В.А. Капацына<sup>2</sup>, А.А. Крутикова<sup>1</sup>, В.А. Романенко<sup>1</sup>,  
А.Н. Коваленко<sup>1</sup>, А.А. Колесник<sup>1</sup>, А.С. Зинин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Единичные нуклеотидные полиморфизмы K76T (A403627C), S1034C (A960989T) и S108N (G748410A) ассоциированы с лекарственной резистентностью возбудителей тропической малярии к мефлохину, хлорохину, пириметамину и их производным. Эти мутации связаны с изменением структуры генов *PfCRT* и *PfMDR1 Plasmodium falciparum*.

**Цель исследования.** Разработка способов идентификации единичных нуклеотидных полиморфизмов, пригодных для ранней диагностики лекарственно устойчивых форм тропической малярии.

**Результаты.** Для выявления полиморфизма K76T (A403627C) разработан метод на основе анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеазы *ApoI*. При этом критерием устойчивости паразитов к хлорохину служило появление на электрофореграмме одного бэнда 145 bp. Его разделение на два фрагмента (98 и 47 bp) свидетельствовало о неизменном генотипе возбудителей и сохранении их лекарственной чувствительности. При разработке системы для обнаружения S108N (G748410A) использовалась эндонуклеаза *BseI*. В этом случае признаком мутантного генотипа возбудителей служило появление на электрофореграмме единичного бэнда 507 bp. О неизменном генотипе и сохранении лекарственной чувствительности плазмодиев свидетельствовало появление двух фрагментов (323 и 184 bp). Для идентификации полиморфизма A > T в гене *PfMDR1* в позиции 960989 предложено использовать технологию полимеразной цепной реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, один из которых служит для выявления аллеля дикого типа, другой — для мутантного генотипа. Амплифицируемый фрагмент гена *PfMDR1* содержит последовательности 1034-го кодона. В зависимости от генотипа *Plasmodium falciparum* будут получены фрагменты 261 bp с одним из аллель-специфичных праймеров.

**Заключение.** Исходя из анализа полученных данных, были разработаны критерии для оценки лекарственной устойчивости *P. falciparum*. Гаплотипы K76T (бэнд 145 bp), S1034C (бэнд 262 bp с прямым праймером S1034C-F2) служат признаками относительной устойчивости возбудителей к хлорохину, мефлохину и их производным. Положительные результаты обследования на гаплотип S108N (бэнды 323 и 184 bp) следует рассматривать как признак снижения чувствительности к пириметамину. Разработанные методики могут применяться в клинической практике, а также в целях эпидемиологического мониторинга.

**Ключевые слова:** аллель-специфичные праймеры; K76T; *PfCRT*; *PfDHFR*; *PfMDR1*; *Plasmodium falciparum*; ПЦР; рестрикционный анализ; S1034C; S108C; тропическая малярия.

## Как цитировать

Арюков А.Р., Соловьев А.И., Капацына В.А., Крутикова А.А., Романенко В.А., Коваленко А.Н., Колесник А.А., Зинин А.С. Разработка методов анализа однонуклеотидных полиморфизмов *Plasmodium falciparum* в генах *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) и *PfDHFR* (G > A), определяющих резистентность к хинолиновой, диамино-пиримидиновой и сульфаниламидной группам противомаларийных препаратов // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 13–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

Рукопись получена: 12.01.2024

Рукопись одобрена: 22.01.2024

Опубликована: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

Research Article

# Development of methods to analyse *Plasmodium falciparum* single nucleotide polymorphisms in *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) and *PfDHFR* (G > A) genes that determine resistance to quinoline, diamino-pyrimidine and sulfonamide groups of antimalarial drugs

Artem R. Aryukov<sup>1</sup>, Aleksey I. Soloviev<sup>1</sup>, Vladimir A. Kapatsyna<sup>2</sup>, Anna A. Krutikova<sup>1</sup>, Vladimir A. Romanenko<sup>1</sup>, Aleksander N. Kovalenko<sup>1</sup>, Akim A. Kolesnik<sup>1</sup>, Artem S. Zinin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> S.P. Botkin Clinical infectious hospital, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The drug resistance of tropical malaria pathogens to mefloquine, chloroquine, pyrimethamine and their derivatives is associated with three single nucleotide polymorphisms: K76T (A403627C), S1034C (A960989T) and S108N (G748410A). These mutations are linked to changes in the structure of the *PfCRT* and *PfMDR1* genes of *Plasmodium falciparum*.

**AIM:** Develop methods for identifying single nucleotide polymorphisms that are suitable for early diagnosis of drug-resistant forms of tropical malaria.

**RESULTS:** A method was developed based on restriction fragment length analysis using *ApoI* endonuclease to detect the K76T polymorphism (A403627C). The criterion for determining parasite resistance to chloroquine was the appearance of a single 145 bp band on the electropherogram. The genotype of the pathogens remained unchanged and their drug sensitivity was preserved, as indicated by the separation of two fragments of 98 and 47 bp.

A system for detecting S108N (G748410A) was developed using the *BseI* endonuclease. The appearance of a single 507 bp band on the electropherogram indicated the mutant genotype of the pathogens, while the appearance of two fragments (323 and 184 bp) indicated an unchanged genotype and preservation of drug sensitivity of plasmodiae.

To identify the A > T polymorphism in the *PfMDR1* gene at position 960989, polymerase chain reaction technology will be used with two allele-specific primers. One primer will detect the wild-type allele, and the other will detect the mutant genotype. The amplifiable fragment of the *PfMDR1* gene contains sequences of the 1034th codon. Depending on the *P. falciparum* genotype, 261 bp fragments will be obtained with one of the allele-specific primers.

**CONCLUSION:** Criteria for assessing drug resistance of *P. falciparum* were developed based on the analysis of obtained data. Haplotypes K76T (band 145 bp) and S1034C (band 262 bp with the direct primer S1034C-F2) serve as indicators of the relative resistance of pathogens to chloroquine, mefloquine, and their derivatives. Positive results of examination for haplotype S108N (bands 323 and 184 bp) should be considered as a sign of decreased sensitivity to pyrimethamine. The developed methods can be used in clinical practice and for epidemiological monitoring.

**Keywords:** K76T; PCR; *PfCRT*; *PfDHFR*; *PfMDR1*; *Plasmodium falciparum*; S1034C; S108C; tropical malaria.

## To cite this article

Aryukov AR, Soloviev AI, Kapatsyna VA, Krutikova AA, Romanenko VA, Kovalenko AN, Kolesnik AA, Zinin AS. Development of methods to analyse *Plasmodium falciparum* single nucleotide polymorphisms in *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) and *PfDHFR* (G > A) genes that determine resistance to quinoline, diamino-pyrimidine and sulfonamide groups of antimalarial drugs. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):13–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

Received: 12.01.2024

Accepted: 22.01.2024

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

研究文章

# 测定抗疟药物喹啉、二氨基嘧啶和磺胺基耐药性的PfCRT (A>C)、PfMDR1 (A>T)和PfDHFR (G>A)基因中恶性疟原虫单核苷酸多态性分析方法的开发

Artem R. Aryukov<sup>1</sup>, Aleksey I. Soloviev<sup>1</sup>, Vladimir A. Kapatsyna<sup>2</sup>, Anna A. Krutikova<sup>1</sup>, Vladimir A. Romanenko<sup>1</sup>, Aleksander N. Kovalenko<sup>1</sup>, Akim A. Kolesnik<sup>1</sup>, Artem S. Zinin<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> S.P. Botkin Clinical infectious hospital, Saint Petersburg, Russia

## 简评

**论证。**单核苷酸多态性K76T (A403627C)、S1034C (A960989T)和S108N (G748410A)与热带疟疾病原体对甲氟喹、氯喹、乙胺嘧啶及其衍生物的耐药性有关。这些突变与恶性疟原虫的PfCRT和PfMDR1基因结构的变化有关。

本研究的目的是开发适合早期诊断耐药热带疟疾的单核苷酸多态性测定方法。

**结果。**为了检测K76T多态性 (A403627C)，开发了基于ApoI核酸内切酶限制性片段长度分析的方法。寄生虫对氯喹的抗药性标准是在电泳图上出现一个145bp的条带。它被分离成两个片段 (98和47 bp)，表明病原体的基因型没有改变，并保持了对药物的敏感性。Bse1I内切酶被用于开发一种检测S108N (G748410A)的系统。在这种情况下，电泳图上出现一个507 bp的条带是病原体突变基因型的标志。两个片段 (323和184 bp)的出现表明疟原虫的基因型没有改变，并保持了对药物的敏感性。为确定PfMDR1基因第960989位的A > T多态性，建议使用聚合酶链反应技术，使用两种等位基因特异性引物，其中一种用于检测野生型等位基因，另一种用于检测突变基因型。PfMDR1基因的可扩增片段包含第1034个密码子的序列。根据恶性疟原虫的基因型，使用其中一种等位基因特异性引物可获得261 bp片段。

**结论。**在对所得资料进行分析的基础上，我们制定了评估恶性疟原虫耐药性的标准。单倍型K76T (145 bp条带)、S1034C (直接引物 S1034C-F2的262 bp条带)可作为病原体对氯喹、甲氟喹及其衍生物相对耐药性的标志。S108N单倍型检测的阳性结果 (323和184 bp条带)应被视为对乙胺嘧啶敏感性降低的标志。所开发的方法既可用于临床实践，也可用于流行病学监测。

**关键词：**等位基因特异性引物；K76T；PfCRT；PfDHFR；PfMDR1；恶性疟原虫；PCR；S1034C；S108C；热带疟疾。

## To cite this article

Aryukov AR, Soloviev AI, Kapatsyna VA, Krutikova AA, Romanenko VA, Kovalenko AN, Kolesnik AA, Zinin AS. 测定抗疟药物喹啉、二氨基嘧啶和磺胺基耐药性的PfCRT (A>C)、PfMDR1 (A>T)和PfDHFR (G>A)基因中恶性疟原虫单核苷酸多态性分析方法的开发. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):13–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625584>

收到: 12.01.2024

接受: 22.01.2024

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Лекарственная устойчивость возбудителей тропической малярии является серьезной проблемой в борьбе с этим заболеванием. Она связана с высокой пролиферативной активностью паразитов, а также с изменчивостью генома плазмодиев, которая проявляется в мутациях внутри генетического материала.

Мутации в генах, ответственных за структуру транспортного белка мембраны пищеварительной вакуоли, являются одной из причин формирования устойчивости к действию хлорохина, мефлохина, хинина и хинидина, которые до недавнего времени наиболее часто применялись в лечении различных форм малярии [1, 2].

Гены *PfMDR1* и *PfCRT* кодируют структуру транспортного белка, который играет важную роль в процессах обмена веществ внутри клетки паразита. Мутации в этих генах, например (A > C) в гене *PfCRT* и (A > T) в гене *PfMDR1*, могут приводить к выводу метаболитов лекарственных препаратов из клетки, что снижает их концентрацию и ослабляет эффективность лечения.

Еще одна мутация, которая может влиять на эффективность противомаларийных препаратов, связана с геном *PfDHFR*. Этот ген отвечает за синтез важного фермента, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот малярийными плазмодиями. Показано, что мутация (G > A) может уменьшить чувствительность паразитов к пириметамину, который до настоящего времени применяется в комплексном лечении тяжелых форм малярии [3–6].

Идентификация мутаций в генах паразитов часто проводится с помощью полимеразной цепной реакции на основе аллель-специфических праймеров или анализа длин рестрикционных фрагментов (RFLP). Этот метод особенно эффективен при проведении эпидемиологических исследований [7, 8].

Однако для их широкого применения в практике нужны стандартизованные протоколы исследования. Опыт показывает, что точность и достоверность результатов зависят от качества используемого оборудования и реактивов, что создает определенные трудности. В связи с этим важной задачей является разработка методики для обнаружения маркеров лекарственной устойчивости в генах *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) и *PfDHFR* (G > A) [9–12].

Эта методика будет полезна для оценки эффективности основных противомаларийных препаратов и контроля распространения лекарственной устойчивости тропической малярии в ходе эпидемиологического надзора за малярийной инфекцией.

*Цель исследования* — разработать способ эффективной идентификации единичных нуклеотидных полиморфизмов генов *PfCRT* (A > C), *PfMDR1* (A > T) и *PfDHFR* (G > A) на основе аллель-специфичной ПЦР и метода рестрикционного анализа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пробоподготовка.** В ходе подготовки образцов крови для анализа ДНК выделялась стандартно при помощи смеси, содержащей фенол-хлороформ [13].

**Праймеры.** Для разработки праймеров для ПЦР использовалась программа «BLAST» в сочетании с базами данных *Plasmodium falciparum* (далее *P. falciparum*) 3D7 assembly, а также NCBI — NC 004326.2.

**Эндонуклеазы рестрикции.** Для определения оптимальных эндонуклеаз рестрикции для генотипирования *P. falciparum* был проведен подбор в специализированной базе рестриктаз NEBcutter (<https://nc3.neb.com/NEBcutter/>).

**Аmplификация ДНК.** Полимеразная цепная реакция проводилась на амплификаторе BioRad C1000. Реакционная смесь состояла из деионизированной воды (8 мкл), 5X ScreenMix-HS (ЗАО «Евроген», Россия) — 2,5 мкл, прямых и обратных праймеров (по 0,5 мкл, 20 мкм) и матрицы выделенной ДНК (1 мкл). Каждый ингредиент был добавлен в оптимальном количестве для достижения эффективной амплификации ДНК.

Для достижения максимальной специфичности и эффективности амплификации ДНК были индивидуально настроены параметры циклов амплификации, а именно температура и длительность начальной и основной денатурации, отжига праймеров, основной и финальной элонгации. Для разделения продуктов амплификации использовался электрофорез на 1,5 % агарозном геле. Для создания геля использовалась агароза, разведенная в TAE буфере, с добавлением SYBR Green I. При помощи стандартизованных маркеров длин ДНК определялись размеры амплифицированных участков ДНК. Результаты электрофореза были зафиксированы с помощью системы гель-документации GelDoc Go (Bio-Rad).

**Клинический материал.** В качестве исследуемых образцов использовались коллекционные препараты крови больных тропической малярией, собранные сотрудниками кафедры биологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в различные годы на территории Африки, Юго-Восточной Азии и Океании. Это позволило адаптировать разрабатываемые диагностические системы применительно к различным штаммам малярийных плазмодиев с учетом особенностей их генома.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мутация (A > C) (K76T) представляет собой замену аденина на цитозин в первом нуклеотиде 76 триплета гена *PfCRT*. Это приводит к изменению аминокислоты лизина на треонин в последовательности транспортного белка внутренней мембраны *P. falciparum* [14]. Для определения этой мутации использовалась техника RFLP. В процессе поиска подходящего участка в геноме паразита с мутацией (A > C) для проведения рестрикционного анализа



**Рис. 1.** Места разреза *Apol* и *MluCI* ампликона 145 bp ([https://nc3.neb.com/NEBcutter/prj/PFCRT\\_K76T](https://nc3.neb.com/NEBcutter/prj/PFCRT_K76T))

**Fig. 1.** *Apol* and *MluCI* cut sites of the 145 bp amplicon ([https://nc3.neb.com/NEBcutter/prj/PFCRT\\_K76T](https://nc3.neb.com/NEBcutter/prj/PFCRT_K76T))

5'-TGIGCTCATGTGTTAACTTATTTTTAAAGAGATTAAGGATAATTTTTTATTTATATTTTAAGTATTATTA  
TTAAGTGTATGTGAATGAATAATAATT↓TTTGCTAAAAGAAGCTTAAACAAAATTGGTAACTATAGTTTG-3'

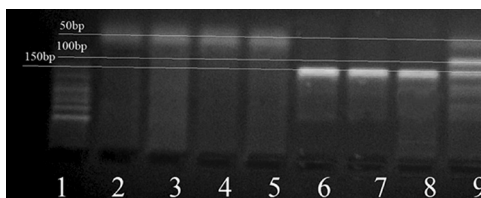
**Рис. 2.** Амплифицированный фрагмент гена. Сайт рестрикции эндонуклеазы *Apol* находится в позиции 76-го кодона гена *PfCRT*. Места разреза фрагмента ДНК, обусловленные этим сайтом рестрикции, обозначены стрелками. Кодон 76-го фрагмента гена *PfCRT* выделен подчеркиванием

**Fig. 2.** Amplified gene fragment. The restriction site of the *Apol* endonuclease is located at position 76 of the *PfCRT* codon. The DNA arrows indicate fragment cut sites caused by this restriction site. The 76<sup>th</sup> codon of the *PfCRT* gene fragment is underlined

5'...ATGAATAA:↓TAATTTTTGCTAA...3'  
1  
4

**Рис. 3.** Участок гена *PfCRT*, содержащий 76-й кодон и сайт рестрикции *AcsI* (*Apol*). Точка 1 — 76-й триплет гена *PfCRT*, кодирующий лизин (дикий аллель) или треонин (мутантный аллель) в структуре транспортного белка внутренней мембраны *P. falciparum*. Точка 2 — место действия эндонуклеазы *AcsI* (*Apol*) в гене *PfCRT*. Точка 3 — второй нуклеотид 76-го кодона (в данном случае аденин). Точка 4 — сайт рестрикции эндонуклеазы *AcsI* (*Apol*)

**Fig. 3.** Location of the *PfCRT* gene containing the 76<sup>th</sup> codon and the *AcsI* (*Apol*) restriction site. Point 1 — the 76<sup>th</sup> triplet of the *PfCRT* gene encoding lysine (wild type allele) or threonine (mutant allele) in the structure of the inner membrane transport protein of *P. falciparum*. Point 2 — is the site of action of the *AcsI* endonuclease (*Apol*) in the *PfCRT* gene. Point 3 — the second nucleotide of the 76<sup>th</sup> codon (in this case adenine). Point 4 — restriction site of the *AcsI* endonuclease (*Apol*)



**Рис. 4.** Электрофореграмма результатов PCR по выявлению мутации (A > C) в гене *PfCRT* (эндонуклеаза *Apol*) (1 — маркер длин фрагментов; 2–5 — отрицательный контроль; 6–8 — дикий генотип плазмодия (A); 9 — дикий и мутантный генотипы (A > C))

**Fig. 4.** Electrophoregram of PCR results on detection of mutation (A > C) in *PfCRT* gene (*Apol* endonuclease) (1 — marker of lengths fragment length marker; 2–5 — negative control; 6–8 — wild plasmodium genotype (A); 9 — wild and mutant genotypes (A > C))

нашлась только одна подходящая пара специфических праймеров: K76T-F: 5'-TGTGCTCATGTGTTAACTT-3' (21 нуклеотид) и K76T-R: 5'-CAAACTATAGTTACCAATTTG-3' (23 нуклеотида). Размер рассматриваемого участка ДНК, подлежащего амплификации, составляет 145 нуклеотидов. Праймеры, применяемые для этой цели, не обладают специфичностью к геному человека и другим известным организмам, что исключает возможность кросс-реакции. При выборе рестриктазы для выявления мутации (A > C) были обнаружены сайты двух эндонуклеаз: *Apol* (5'-R↑AATTY-3'; 3'-YTTAA↓R-5') и *MluCI* (5'-↑AATT-3'; 3'-TTAA↓-5'). При этом *Apol* имела только один сайт рестрикции в пределах амплифицируемого участка, в то время как *MluCI* — 2. Так как рестриктаза *Apol*, в отличие от *MluCI*, не имеет других точек рестрикции, помимо мутантного участка 145 bp, это приводит к образованию двух фрагментов в геле (рис. 1).

Поэтому в дальнейшей работе *Apol* использовалась с целью выявления мутации (A > C) (рис. 2).

Область действия эндонуклеазы *Apol* содержит 76 триплет гена *PfCRT* только в случае неизмененного генотипа *P. falciparum* (рис. 3).

Фрагмент гена *PfCRT* является амплифицируемым и содержит один локус, соответствующий сайту рестрикции *Apol*, включающему последовательность кодона 76. В случае дикого генотипа плазмодиев амплифицированный фрагмент ДНК (145 bp) разрезается на два фрагмента (98 и 47 bp), а при мутации в 76-м кодоне участок длиной 145 bp остается неизменным. Сконструированная система для выявления мутации (A > C) была протестирована на клиническом материале. При обследовании контрольных проб ложноположительные результаты отсутствовали.

Методика показала способность распознавать различные штаммы *P. falciparum*, полученные из препаратов крови разных пациентов, что подтверждается клиническими наблюдениями. Это делает разработанную методику потенциальным индикатором лекарственной устойчивости паразитов. Дальнейшее исследование и применение этой системы могут быть полезны в диагностике и контроле эффективности лечения малярийной инфекции (рис. 4).

Мутация (A > T) (S1034C) в гене *PfMDR1* характеризуется заменой первого нуклеотида 1034-го кодона с аденина на тимин. В результате этого изменения аминокислота серин заменяется на цистеин в структуре белка

**Таблица 1.** Обратные праймеры, включающие последовательность кодона 1034**Table 1.** Reverse primers that include the sequence of codon 1034

№	Нуклеотидная последовательность	Размер (bp)	Ампликон (bp)
1	5'-TCCACCATCATCTCTTACATCAA-3'	23	261
2	5'-ACCTGTTTCTCCAACGATTGC-3'	21	411
3	5'-TGCAGATCCAGATTGGTTTGA-3'	21	579

**Таблица 2.** Праймеры для идентификации SNP (A > T) методом аллель-специфичной ПЦР**Table 2.** Primers for SNP (A > T) identification by allele-specific PCR

Название	Нуклеотидная последовательность	Размер (bp)	Назначение праймера
S1034C F1	5'-TGCAGCTTTATGGGGATTCA-3'	22	Прямой для неизмененного (дикого) аллеля
S1034C F2	5'-TGCAGCTTTATGGGGATTCT-3'	22	Прямой для мутантного аллеля
S1034C R	5'-TGTTGTTGCCTGAGCTGTAGT-3'	21	Обратный

**Таблица 3.** Алгоритм использования праймеров на этапах амплификации**Table 3.** Algorithm of primers use at amplification stages

Этапы	Праймеры	
	прямой	обратный
1-й	S1034C F1: 5'-GCAGCTTTATGGGGATTCA-3'	S1034C R: 5'-TGTTGTTGCCTGAGCTGTAGT-3'
2-й	S1034C F2: 5'-TGCAGCTTTATGGGGATTCT-3'	S1034C R: 5'-TGTTGTTGCCTGAGCTGTAGT-3'

5'-TGCAGCTTTATGGGGATTCA(A/T)GTCAAAGCGCTCAATTATTTATTAATAGTTTTGCCTA  
TTGGTTTGGATCCTTCTTAATTAAGAGGTAAGTATAGTTGATGACTTTATGAAATCCT  
TATTTACTTTTATATTTACTGGTAGTTATGCTGGAAAATTAATGTCCTTAAAAGGAGATTCA  
GAAAATGCAAAATTATCATTTGAGAAAATTTATCCATTAATGATTAGAAAATCAAATAATTGA  
TGTAAGAGATGATGGTGA-3'

**Рис. 5.** Амплифицируемый фрагмент гена *PfMDR1*. Праймеры, точковая мутация и 1034-й кодон выделены курсивом, жирным шрифтом и подчеркиванием соответственно**Fig. 5.** Amplifiable fragment of the *PfMDR1* gene. Primers, point mutation and 1034<sup>th</sup> codon are in italics, bold and underlined, respectively

множественной лекарственной резистентности. Белок, содержащий эту мутацию, является компонентом мембраны пищеварительной вакуоли тропозоида *P. falciparum* [15].

Для идентификации SNP (A > T) предлагается использовать технологию аллель-специфичной ПЦР. Эта технология основана на включении мутантного нуклеотида в последовательность праймера. Длина каждого праймера составляла 21–23 bp, а в 3' конце находились различные варианты анализируемого 1034-го кодона: 5'-GCAGCTTTATGGGGATTCA (A/T)-3'.

В качестве обратных праймеров требуемым критериям отвечали три нуклеотидные последовательности (табл. 1).

В качестве оптимального был выбран праймер (23 bp), обеспечивающий амплификацию фрагмента паразитарной ДНК с наименьшей длиной 261 bp (рис. 5).

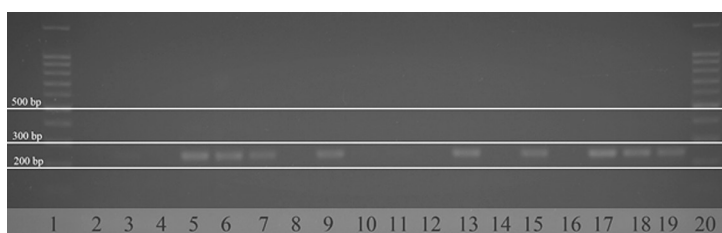
Таким образом, окончательный набор праймеров включал два прямых аллель-специфичных и один обратный праймер (табл. 2).

Алгоритм исследования предполагает на первом этапе использование прямого праймера F1. На втором этапе обследуемые пробы вновь амплифицируются, при этом прямой праймер заменяется на F2 соответственно. На каждом из этапов амплификации используется один и тот же обратный праймер (табл. 3).

Бэнд 261 bp появлялся на электрофореграмме при использовании праймера F1 в случае дикого генотипа плазмодиев или праймера F2 как признак мутантного аллеля. Обследование препаратов крови больных тропической малярией подтвердило специфичность результатов разработанной системы (рис. 6).

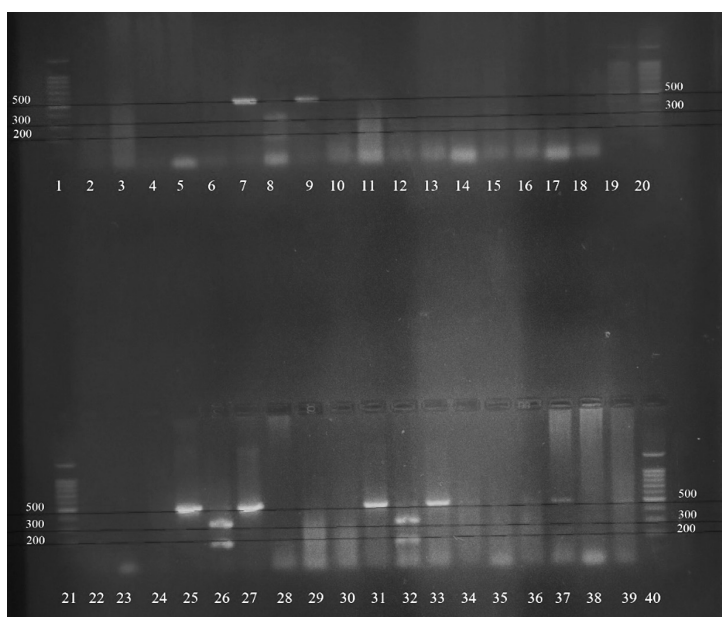
Мутация (G > A) (S108N) и связанные с ней изменения в гене *PfDHFR*. Мутация (G > A) (S108N) является заменой первого нуклеотида в 108-м кодоне гена *PfDHFR*. Гуанин на этой позиции заменяется на аденин, что приводит к замене серина на аспаргин в полипептиде дигидрофолатредуктазы [16].





**Рис. 6.** Электрофореграммы продуктов 1-го этапа аллель-специфичной ПЦР (1, 20 — маркер длин фрагментов; 2–5 — отрицательный контроль; 5–7 и 9 — дикий генотип плазмодия (А); 13, 15, 17–19 — мутантный генотип (Т))

**Fig. 6.** Electrophoregrams of the products of the 1<sup>st</sup> step of allele-specific PCR (1, 20 — fragment length marker; 2–5 — negative control; 5–7 and 9 — wild plasmodium genotype (A); 13, 15, 17–19 — mutant genotype (T))



**Рис. 7.** Результаты PCR-RFLP для выявления S108N в гене *PfDHFR* с использованием фермента *BseI* (21, 40 — маркер длин фрагментов; 22–24 — отрицательный контроль; 25, 27, 31, 33, 37 — дикий генотип плазмодия (G); 26, 32 — мутантный генотип (A))

**Fig. 7.** PCR-RFLP results for detection of S108N in *PfDHFR* gene using *BseI* enzyme (21, 40 — marker of fragment lengths fragments; 22–24 — negative control; 25, 27, 31, 33, 37 — wild plasmodium genotype (G); 26, 32 — mutant genotype (A))

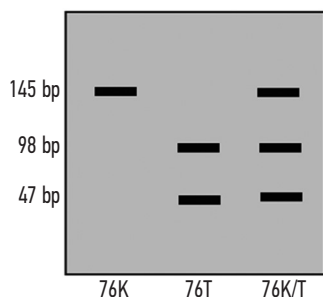
Для идентификации мутации (G > A) предлагается использовать RFLP с применением ПЦР. На первом этапе исследования с помощью специфических праймеров производится увеличение количества ДНК-фрагментов, содержащих 108-й кодон гена *PfDHFR*. Выбор праймеров для амплификации основывался на известной последовательности этого гена\*.

Для специфического участка генома *P. falciparum* (507 bp), включающего (G > A), была подобрана пара специфических праймеров: S108N-F: 5'-ATGATGGAACAAGTCTGCGAC-3' (21 bp) и S108N-R: 5'-AACAACGGAACSTCSTATAATAAAACATT-3' (29 bp). При выборе рестриктазы для идентификации мутации (G > A) было установлено, что ее последовательность содержит сайт распознавания эндонуклеазы *BseI*. Это подтверждает возможность применения этой эндонуклеазы в рестрикционном анализе для обнаружения мутации (G > A) (рис. 7).

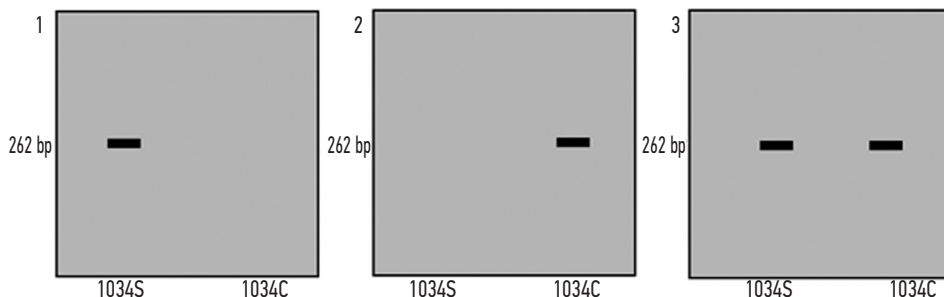
\* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NC\\_004318.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NC_004318.2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

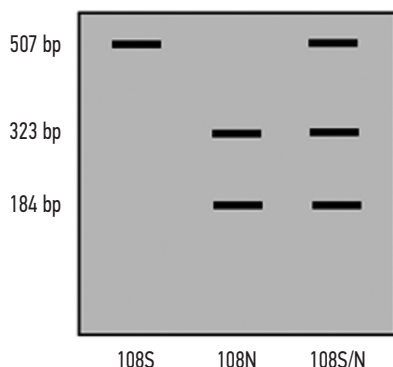
Анализ полученных данных использовался в целях разработки критериев для оценки и интерпретации результатов исследования биологических образцов, содержащих генетический материал *P. falciparum*. Анализ электрофоретического разделения фрагментов рестрикции ампликона, содержащего SNP (A > C) гена *PfCRT*, позволил выявить несколько ключевых показателей. Для определения положительного результата следует обратить внимание на фрагменты размером 145, 98 и 47 bp. Эти фрагменты генетического материала гена *PfCRT* являются индикаторами присутствия в биологической пробе возбудителей тропической малярии. При этом дикий генотип 76K (лизин) не сопровождается рестрикцией *ApoI* амплифицируемого фрагмента и проявляется одиночным бендом 145 bp. Мутантный аллель 76T (треонин) проявляется на электрофореграмме двумя бендами (98 и 47 bp), возникающими в результате рестрикции исходного фрагмента амплификации. Генотипу 76K/T



**Рис. 8.** PCR-RFLP расщепления фрагмента 76 с помощью *ApoI*  
**Fig. 8.** PCR-RFLP cleavage of fragment 76 using *ApoI*



**Рис. 9.** Схемы электрофореза продуктов ПЦР с аллель-специфичными праймерами  
**Fig. 9.** Schemes for electrophoresis of PCR products with allele-specific primers



**Рис. 10.** Структура PCR-RFLP и расщепление амплифицированного фрагмента с помощью *BseII*. 108S — кодон AGC (серин) не соответствует сайту рестрикции, сохраняется одиночный фрагмент 507 bp неизмененный генотип, признак отсутствия резистентности *P. falciparum*; 108N — кодон AAC (аспаргин), произошла рестрикция, появились фрагменты 323 и 184 bp, признак резистентности *P. falciparum*; 108S/G — серин/аспаргин (бенды 507, 323 и 184 bp, персистенция обычных штаммов *P. falciparum*, а также лекарственно устойчивых)

**Fig. 10.** Structure of PCR-RFLP and cleavage of the amplified fragment using *BseII*. 108S — AGC codon (serine) does not match the restriction site, single fragment 507 bp unaltered genotype is retained, evidence of lack of resistance *P. falciparum*; 108N — AAC codon (aspargin), restriction occurred, fragments 323 and 184 bp appeared, sign of resistance *P. falciparum*; 108S/G — serine/aspargin (bends 507, 323 and 184 bp, persistence of common *P. falciparum* strains as well as of drug-resistant strains)

(лизин/треонин) соответствуют 3 бенды (145, 98 и 47 bp), что указывает на присутствие в пробе как обычных штаммов *P. falciparum*, а также штаммов, устойчивых к лекарственным препаратам (рис. 8).

Мутация (A > T) (S1034C) гена *PfMDR1* может быть выявлена путем обследования крови на наличие ампликона размером 262 bp. Положительный результат электрофореза продуктов первого этапа амплификации свидетельствует о сохранении лекарственной чувствительности паразитов и их неизменном состоянии (1034S). В случае положительного результата электрофореза продуктов второго этапа амплификации можно говорить о наличии мутации (A > T) и возникновении лекарственной устойчивости у возбудителей (1034C). Если при использовании двух видов прямых праймеров обнаруживаются ампликоны размером 262 bp одновременно (1034S/1034C), это может указывать на наличие в биопробе паразитарных штаммов с различной чувствительностью к лекарственным препаратам. В случае отрицательных результатов в продуктах первого и второго этапов амплификации следует повторить исследование пробы (рис. 9).

При анализе образцов крови на наличие мутации (G > A) гена *PfDHFR* положительным результатом считается обнаружение фрагментов ДНК с размером 507, 323 и 184 bp (рис. 10).

Появление фрагмента длиной 507 bp на электрофорограмме указывает на наличие дикого (неизмененного) генотипа *P. falciparum* (108S) и сохранение чувствительности паразитов к лекарственным препаратам. Ампликоны длиной 323 и 184 bp являются признаками мутантного генотипа *P. falciparum* (108N) и резистентности паразитов к лекарствам. Если на электрофорограмме одновременно обнаружены три фрагмента (507, 323 и 184 bp), это указывает на микстинфекцию (108S/G) и наличие в крови как чувствительных к лекарственным препаратам, так и резистентных *P. falciparum*. Другие варианты электрофореза следует считать ошибочными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрирует высокую эффективность разработанных методик. Они могут быть успешно применены для генотипирования плазмодиев

*P. falciparum*, содержащихся в образцах крови пациентов, страдающих тропической малярией. Для выявления плазмодиев *P. falciparum* со сниженной чувствительностью к препаратам хинолиновой группы используются генетические маркеры, такие как нуклеотидные полиморфизмы *PfCRT* (K76T) и *PfMDR1* (S1034C). Эти маркеры указывают на устойчивость к лечению с помощью хлорохина и мефлохина, а также их производных. Мутация гена *PfDHFR* (S108N) может служить маркером резистентности возбудителей тропической малярии к производным пириметамин и сульфониламидным препаратам. Обнаружение положительных результатов гаплотипа S108N может свидетельствовать о пониженной чувствительности к пириметамину. Результаты выявления гаплотипов K76T, S1034C и S108N могут быть использованы, например, в ходе эпидемиологического надзора за распространением возбудителей тропической малярии, резистентных к основным противомалярийным препаратам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mulenga M.C., Sitali L., Ciubotariu I.I., et al. Decreased prevalence of the Plasmodium falciparum PfCRT K76T and Pfdmr1 and N86Y mutations post-chloroquine treatment withdrawal in Katete District, Eastern Zambia // *Malar. J.* 2021. Vol. 20, N. 1. P. 329. doi: 10.1186/s12936-021-03859-z
- Hassen J., Alemayehu G.S., Dinka H., Golassa L. High prevalence of PfCRT 76T and Pfdmr1 N86 genotypes in malaria infected patients attending health facilities in East Shewa zone, Oromia Regional State, Ethiopia // *Malar. J.* 2022. Vol. 21, N. 1. P. 286. doi: 10.1186/s12936-022-04304-5
- Njiro B.J., Mutagonda R.F., Chamani A.T., et al. Molecular surveillance of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum in sub-Saharan African countries after withdrawal of chloroquine for treatment of uncomplicated malaria: A systematic review // *J. Infect. Public Health.* 2022. Vol. 15, N. 5. P. 550–557. doi: 10.1016/j.jiph.2022.03.015
- Yobi D.M., Kayiba N.K., Mvumbi D.M., et al. Assessment of Plasmodium falciparum anti-malarial drug resistance markers in pfk13-propeller, PfCRT and Pfdmr1 genes in isolates from treatment failure patients in Democratic Republic of Congo, 2018–2019 // *Malar. J.* 2021. Vol. 20, N. 1. P. 144. doi: 10.1186/s12936-021-03636-y
- Shrivastava S.K., Gupta R.K., Mahanta J., Dubey M.L. Correlation of molecular markers, Pfdmr1-N86Y and PfCRT-K76T, with in vitro chloroquine resistant Plasmodium falciparum, isolated in the malaria endemic states of Assam and Arunachal Pradesh, Northeast India // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N. 8. P. e103848. doi: 10.1371/journal.pone.0103848
- Wang X., Zhang X., Chen H., et al. Molecular determinants of sulfadoxine-pyrimethamine resistance in Plasmodium falciparum isolates from Central Africa between 2016 and 2021: wide geographic spread of highly mutated Pfdhfr and Pfdhps alleles // *Microbiol. Spectr.* 2022. Vol. 10, N. 5. P. e0200522. doi: 10.1128/spectrum.02005-22
- Amir A., Cheong F.W., De Silva J.R., Lau Y.L. Diagnostic tools in childhood malaria // *Parasit. Vectors.* 2018. Vol. 11, N. 1. P. 53. doi: 10.1186/s13071-018-2617-y
- Jiang T., Huang Y., Cheng W., et al. Multiple single-nucleotide polymorphism detection for antimalarial pyrimethamine resistance via allele-specific PCR coupled with gold nanoparticle-based lateral flow biosensor // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. Vol. 65, N. 3. P. e01063–20. doi: 10.1128/aac.01063-20
- Sharma D., Lather M., Dykes C.L., et al. Disagreement in genotyping results of drug resistance alleles of the Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase (Pfdhfr) gene by allele-specific PCR (ASPCR) assays and Sanger sequencing // *Parasitol. Res.* 2016. Vol. 115, N. 1. P. 323–328. doi: 10.1007/s00436-015-4750-2
- Jiang T., Cheng W., Yao Y., et al. Molecular surveillance of anti-malarial resistance Pfdhfr and Pfdhps polymorphisms in African and Southeast Asia Plasmodium falciparum imported parasites to Wuhan, China // *Malar. J.* 2020. Vol. 19, N. 1. P. 434. doi: 10.1186/s12936-020-03509-w
- Dalimi A., Mosawi S.H., Fotouhi-Ardakani R., Dalirghafari A. Evaluation of Drug Resistant Genotypes to Fansidar and Chloroquine by Studying Mutation in Pfdhfr and Pfdmr1 Genes in Plasmodium falciparum Isolates from Laghman Province, Afghanistan // *Iran J. Parasitol.* 2022. Vol. 17, N. 1. P. 18–27. doi: 10.18502/ijpa.v17i1.9012
- Cheng W., Song X., Zhu H., et al. A rapid and specific genotyping platform for Plasmodium falciparum chloroquine resistance via allele-specific PCR with a lateral flow assay // *Microbiol. Spectr.* 2022. Vol. 10, N. 2. P. e0271921. doi: 10.1128/spectrum.02719-21
- Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform // *Cold Spring Harbor Protocols.* 2006. Vol. 2006, N. 1. P. pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
- Lakshmanan V., Bray P.G., Verdier-Pinard D., et al. A critical role for PfCRT K76T in Plasmodium falciparum verapamil-reversible chloroquine resistance // *EMBO J.* 2005. Vol. 24, N. 13. P. 2294–2305. doi: 10.1038/sj.emboj.7600681
- Anderson T.J., Nair S., Qin H., et al. Are transporter genes other than the chloroquine resistance locus (PfCRT) and multidrug resistance gene (pfmdr) associated with antimalarial drug resistance? //

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

**Вклад авторов.** А.П. Арюков — разработка методик и написание текста статьи; А.И. Соловьев — анализ литературы и написание текста статьи; А.А. Крутикова — разработка методик и написание текста статьи; В.А. Капацына — анализ и работа с клиническим материалом; А.Н. Коваленко — анализ и работа с клиническим материалом; В.А. Романенко — разработка методик и работа с клиническим материалом; А.А. Колесник — анализ и работа с клиническим материалом; А.С. Зинин — анализ и работа с клиническим материалом. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49, N. 6. P. 2180–2188. doi: 10.1128/aac.49.6.2180-2188.2005

16. Wernsdorfer W.H., Noedl H. Molecular markers for drug resistance in malaria: use in treatment, diagnosis and epidemiology // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 16, N. 6. P. 553–558. doi: 10.1097/01.qco.0000104295.87920.fd

## REFERENCES

- Mulenga MC, Sitali L, Ciubotariu II, et al. Decreased prevalence of the *Plasmodium falciparum* PfcRT K76T and Pfmdr1 and N86Y mutations post-chloroquine treatment withdrawal in Katete District, Eastern Zambia. *Malar J.* 2021;20(1):329. doi: 10.1186/s12936-021-03859-z
- Hassen J, Alemayehu GS, Dinka H, Golassa L. High prevalence of PfCRT 76T and Pfmdr1 N86 genotypes in malaria infected patients attending health facilities in East Shewa zone, Oromia Regional State, Ethiopia. *Malar J.* 2022;21(1):286. doi: 10.1186/s12936-022-04304-5
- Njiro BJ, Mutagonda RF, Chamani AT, et al. Molecular surveillance of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan African countries after withdrawal of chloroquine for treatment of uncomplicated malaria: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2022;15(5):550–557. doi: 10.1016/j.jiph.2022.03.015
- Yobi DM, Kayiba NK, Mvumbi DM, et al. Assessment of *Plasmodium falciparum* anti-malarial drug resistance markers in pfk13-propeller, PfcRT and pfmdr1 genes in isolates from treatment failure patients in Democratic Republic of Congo, 2018–2019. *Malar J.* 2021;20(1):144. doi: 10.1186/s12936-021-03636-y
- Shrivastava SK, Gupta RK, Mahanta J, Dubey ML. Correlation of molecular markers, Pfmdr1-N86Y and PfcRT-K76T, with in vitro chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*, isolated in the malaria endemic states of Assam and Arunachal Pradesh, Northeast India. *PLoS One.* 2014;9(8):e103848. doi: 10.1371/journal.pone.0103848
- Wang X, Zhang X, Chen H, et al. Molecular determinants of sulfadoxine-pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from Central Africa between 2016 and 2021: wide geographic spread of highly mutated Pfdhfr and Pfdhps alleles. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5): e0200522. doi: 10.1128/spectrum.02005-22
- Amir A, Cheong FW, De Silva JR, Lau YL. Diagnostic tools in childhood malaria. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):53. doi: 10.1186/s13071-018-2617-y
- Jiang T, Huang Y, Cheng W, et al. Multiple single-nucleotide polymorphism detection for antimalarial pyrimethamine resistance via allele-specific PCR coupled with gold nanoparticle-based lateral flow

biosensor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e01063–20. doi: 10.1128/aac.01063-20

9. Sharma D, Lather M, Dykes CL, et al. Disagreement in genotyping results of drug resistance alleles of the *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase (Pfdhfr) gene by allele-specific PCR (ASPCR) assays and Sanger sequencing. *Parasitol Res.* 2016;115(1):323–328. doi: 10.1007/s00436-015-4750-2

10. Jiang T, Cheng W, Yao Y, et al. Molecular surveillance of antimalarial resistance Pfdhfr and Pfdhps polymorphisms in African and Southeast Asia *Plasmodium falciparum* imported parasites to Wuhan, China. *Malar J.* 2020;19(1):434. doi: 10.1186/s12936-020-03509-w

11. Dalimi A, Mosawi SH, Fotouhi-Ardakani R, Dalirghafari A. Evaluation of Drug Resistant Genotypes to Fansidar and Chloroquine by Studying Mutation in Pfdhfr and Pfmdr1 Genes in *Plasmodium falciparum* Isolates from Laghman Province, Afghanistan. *Iran J Parasitol.* 2022;17(1):18–27. doi: 10.18502/ijpa.v17i1.9012

12. Cheng W, Song X, Zhu H, et al. A rapid and specific genotyping platform for *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance via allele-specific PCR with a lateral flow assay. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2): e0271921. doi: 10.1128/spectrum.02719-21

13. Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols.* 2006;2006(1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455

14. Lakshmanan V, Bray PG, Verdier-Pinard D, et al. A critical role for PfcRT K76T in *Plasmodium falciparum* verapamil-reversible chloroquine resistance. *EMBO J.* 2005;24(13):2294–2305. doi: 10.1038/sj.emboj.7600681

15. Anderson TJ, Nair S, Qin H, et al. Are transporter genes other than the chloroquine resistance locus (PfcRT) and multidrug resistance gene (pfmdr) associated with antimalarial drug resistance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2180–2188. doi: 10.1128/aac.49.6.2180-2188.2005

16. Wernsdorfer WH, Noedl H. Molecular markers for drug resistance in malaria: use in treatment, diagnosis and epidemiology. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(6):553–558. doi: 10.1097/01.qco.0000104295.87920.fd

## ОБ АВТОРАХ

\***Артем Русланович Арюков**, аспирант; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-8774-5467; eLibrary SPIN: 4073-6487; Researcher Id: IAO-0519-2023; e-mail: Arukov.artem@yandex.ru

**Алексей Иванович Соловьев**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-3731-1756; eLibrary SPIN: 2502-8831; e-mail: solopiter@gmail.com

**Владимир Александрович Капатына**, заведующий отделением; ORCID: 0000-0002-8959-0873; eLibrary SPIN: 6401-4611; e-mail: ingashi@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\***Artem R. Ariukov**, postgraduate student; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-8774-5467; eLibrary SPIN: 4073-6487; Researcher Id: IAO-0519-2023; e-mail: Arukov.artem@yandex.ru

**Aleksey I. Solovyov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-3731-1756; eLibrary SPIN: 2502-8831; e-mail: solopiter@gmail.com

**Vladimir A. Kapatsyna**, the Head of Department; ORCID: 0000-0002-8959-0873; eLibrary SPIN: 6401-4611; e-mail: ingashi@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## ОБ АВТОРАХ

**Анна Алексеевна Крутикова**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0003-2561-145X; e-mail: anntim2575@mail.ru

**Владимир Александрович Романенко**;  
eLibrary SPIN: 9855-9483

**Александр Николаевич Коваленко**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-2976-8051; eLibrary SPIN: 9131-6360;  
e-mail: ank561@mail.ru

**Аким Алексеевич Колесник**; ORCID: 0009-0001-5809-9694

**Артем Сергеевич Зинин**; ORCID: 0009-0000-4308-7554

## AUTHORS' INFO

**Anna A. Krutikova**, MD, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0003-2561-145X; e-mail: anntim2575@mail.ru

**Vladimir A. Romanenko**;  
eLibrary SPIN: 9855-9483

**Aleksander N. Kovalenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate  
Professor; ORCID: 0000-0002-2976-8051; eLibrary SPIN: 9131-6360;  
e-mail: ank561@mail.ru

**Akim A. Kolesnik**; ORCID: 0009-0001-5809-9694

**Artem S. Zinin**; ORCID: 0009-0000-4308-7554

УДК 616-001.17:616-77

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

Научная статья

## Антибактериальное раневое покрытие на основе хитозана и повидона, полученное методом 3D-печати

К.П. Головки<sup>1, 2</sup>, В.Е. Юдин<sup>3</sup>, Д.В. Овчинников<sup>1</sup>, И.А. Барсук<sup>1</sup>, Е.М. Иванькова<sup>1, 3</sup>,  
В.Н. Александров<sup>1, 4</sup>, Ю.А. Нащекина<sup>2, 5</sup>, Е.М. Гордина<sup>6</sup>, С.А. Божкова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Целью** настоящего исследования являлись разработка антимикробного раневого покрытия, изготовленного методом 3D-печати, на основе хитозана и поливинилпирролидона и последующее исследование его свойств *in vitro* и *in vivo* с целью улучшения исходов лечения глубоких ожогов.

**Материалы и методы.** Полученное покрытие состояло из 4 % гидрогеля среднемолекулярного хитозана с добавлением 1 % повидон-йода и дермальных фибробластов. После трансплантации область раны с покрытием защищалась наложением пленки «Фолидерм». Для формирования покрытия использовался экструзионный 3D-биопринтер, параметры печати которого были определены экспериментально. Полученные образцы первоначально детально изучены *in vitro*. Были выполнены сканирующая электронная микроскопия для оценки микроархитектуры покрытия и ее взаимодействия с дермальными фибробластами, колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток и анализа цитотоксичности, анализ антимикробной активности по отношению к эталонным штаммам *Staphylococcus aureus*. Далее выполнен эксперимент по оценке свойств покрытия *in vivo*. Исследование проведено на 19 самцах крыс линии Wistar. В качестве наносимой травмы выбран глубокий термический контактный ожог (омертвление всех слоев кожи и подкожно-жировой ткани) площадью около 20 см<sup>2</sup>. Животных разделили на три группы: опытную (с применением разработанного покрытия), сравнительную (с использованием традиционного и широко распространенного метода лечения мазью «Левомеколь») и контрольную (без лечения). Период наблюдения составил 38 сут.

**Результаты** исследования показали, что разработанное покрытие имеет высокую биосовместимость, атравматичность, эластичность и адгезию к ране. Использование хитозана позволило получить пористую структуру, причем поры образуют каналы, расположенные параллельно друг другу. Клетки в составе покрытия распластаны и хорошо распределены по поверхности матрицы (по стенкам пор). Добавление в состав полимера повидон-йода в концентрации 1 % позволило добиться высокой противомикробной активности без значимого влияния на активность включенных в состав клеток. Эксперимент с применением покрытия для лечения глубокого термического ожога показал, что разработанное покрытие оказывало положительное влияние на ход раневого процесса, заключающееся в более высокой скорости эпителизации и значительно меньшей частоте возникновения инфекционных осложнений на фоне других экспериментальных групп. При гистологическом исследовании опытная группа также превосходила контрольную и группу сравнения по качеству формируемой грануляционной ткани, числу новообразованных капилляров и выраженности местного воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** повидон-йод; раневое покрытие; термический ожог; трехмерная биопечать; фибробласты; хитозан.

### Как цитировать

Головки К.П., Юдин В.Е., Овчинников Д.В., Барсук И.А., Иванькова Е.М., Александров В.Н., Нащекина Ю.А., Гордина Е.М., Божкова С.А. Антибактериальное раневое покрытие на основе хитозана и повидона, полученное методом 3D-печати // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 23–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

Research Article

# Antibacterial wound coating based on chitosan and povidone, obtained by 3D printing

Konstantin P. Golovko<sup>1, 2</sup>, Vladimir E. Yudin<sup>3</sup>, Dmitriy V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, Il'ya A. Barsuk<sup>1</sup>, Elena M. Ivan'kova<sup>1, 3</sup>, Viktor N. Aleksandrov<sup>1, 4</sup>, Yuliya A. Nashchekina<sup>2, 5</sup>, Ekaterina M. Gordina<sup>6</sup>, Svetlana A. Bozhkova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The objective of this study was to develop a method for forming an antimicrobial wound coating based on chitosan and polyvinylpyrrolidone using 3D printing technology.

The properties of the coating were then studied *in vitro* and *in vivo* to improve the treatment outcomes of deep burns. The resulting coating was a 4% hydrogel of medium molecular weight chitosan with the addition of 1% povidone iodine and dermal fibroblasts. After transplantation, the coating was covered with "Foliderm" film. The coating was formed using an extrusion 3D bioprinter, with printing parameters determined experimentally. The samples were first studied *in vitro*. Scanning electron microscopy was used to evaluate the coating's microarchitecture and its interaction with dermal fibroblasts. A colorimetric test was conducted to assess cell metabolic activity and cytotoxicity, and antimicrobial activity against reference strains of *Staphylococcus aureus* was analyzed. An experiment was conducted to evaluate the *in vivo* properties of the coating. Nineteen male Wistar rats were used in the study. An injury was inflicted that resulted in a deep thermal contact burn, affecting all layers of skin and subcutaneous fatty tissue, with an area of approximately 20 cm<sup>2</sup>. The animals were divided into three groups: experimental (with the application of the developed coating), comparative (using the traditional and widespread method of treatment with Levomekol ointment) and control (without treatment).

The study lasted for 38 days and found that the developed coating is highly biocompatible, atraumatic, elastic, and adheres well to wounds. Chitosan was used to create a porous structure with channels running parallel to each other. The coating cells are evenly distributed on the surface of the matrix, specifically on the walls of the pores. The inclusion of 1% povidone iodine in the polymer resulted in high antimicrobial activity without significantly affecting the activity of the cells in the composition. The experiment on applying a coating for treating deep thermal burns demonstrated that the developed coating had a positive effect on the wound healing process. This effect was characterized by a higher rate of epithelization and a significantly lower incidence of infectious complications compared to other experimental groups. In the histological study, the experimental group outperformed the control and comparison groups in the quality of the formed granulation tissue, the number of newly formed capillaries, and the severity of the local inflammatory process.

**Keywords:** 3D bioprinting; chitosan; fibroblasts; povidone iodine; thermal burns; wound coating.

## To cite this article

Golovko KP, Yudin VE, Ovchinnikov DV, Barsuk IA, Ivan'kova EM, Aleksandrov VN, Nashchekina YuA, Gordina EM, Bozhkova SA. Antibacterial wound coating based on chitosan and povidone, obtained by 3D printing. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):23–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

Received: 05.02.2024

Accepted: 21.02.2024

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

研究文章

# 基于壳聚糖和聚维酮的3D打印抗菌创面涂层

Konstantin P. Golovko<sup>1, 2</sup>, Vladimir E. Yudin<sup>3</sup>, Dmitriy V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, Il'ya A. Barsuk<sup>1</sup>,  
Elena M. Ivan'kova<sup>1, 3</sup>, Viktor N. Aleksandrov<sup>1, 4</sup>, Yuliya A. Nashchekina<sup>2, 5</sup>,  
Ekaterina M. Gordina<sup>6</sup>, Svetlana A. Bozhkova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

## 简评

本研究旨在开发一种基于壳聚糖和聚乙烯吡咯烷酮的3D打印抗菌创面涂层，并并对其体外和体内特性进行后续研究，以改善深度烧伤的治疗效果。

材料与amp;方法。所制备涂层由4%中分子量壳聚糖水凝胶、1%聚维酮碘和真皮成纤维细胞组成。移植后，使用FoLiderm薄膜对涂层创面进行保护。涂层是用3D生物打印机制成，其打印参数通过实验确定。首先对获得的样品进行了详细的体外研究。通过扫描电子显微镜评估了涂层的微观结构及其与真皮成纤维细胞的相互作用，通过比色试验评估了细胞的代谢活性并对细胞毒性进行分析，对金黄色葡萄球菌参考株进行抗菌活性分析。接下来，我们进行了一项实验，以评估涂层在体内的特性。研究对象是19只雄性Wistar大鼠。选择面积约为20平方厘米的深度热接触烧伤（所有皮肤层和皮下脂肪组织坏死）作为致伤部位。动物被分为三组：实验组（使用开发的涂层）、对比组（使用传统且广泛使用的Levomecol软膏进行治疗）和对照组（未进行治疗）。观察期为38天。

研究结果表明，所研制的涂层具有很高的生物相容性、无创伤性、弹性和对伤口的粘附性。壳聚糖的使用使得多孔结构成为可能，孔隙形成相互平行的通道。涂层中的细胞分布在基质表面（沿孔壁）。在聚合物组合物中添加浓度为1%的聚维酮碘，可以获得较高的抗菌活性，而不会对组合物中包含的细胞的活性产生明显影响。应用该涂层治疗深度热烧伤的实验表明，所研制的涂层对伤口的愈合过程有积极的影响，与其他实验组相比，上皮化率更高，感染性并发症的发生率明显降低。在组织学检查中，实验组在肉芽组织形成的质量、新形成毛细血管的数量和局部炎症的严重程度方面也优于对照组和对比组。

**关键词：**聚维酮碘；伤口敷料；热烧伤；三维生物打印；成纤维细胞；壳聚糖。

## To cite this article

Golovko KP, Yudin VE, Ovchinnikov DV, Barsuk IA, Ivan'kova EM, Aleksandrov VN, Nashchekina YuA, Gordina EM, Bozhkova SA. 基于壳聚糖和聚维酮的3D打印抗菌创面涂层. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):23–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626501>

收到: 05.02.2024

接受: 21.02.2024

发布日期: 29.03.2024



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Кожа — важный орган, который защищает все внутренние органы организма от внешних воздействий [1]. Под действием внешних факторов кожа может быть повреждена и ее защитные и барьерные функции будут нарушены. Для восстановления поврежденных участков кожи используют раневые покрытия, которые должны способствовать быстрой регенерации кожного покрова. Идеальное раневое покрытие должно обладать механической прочностью для удобства его переноса хирургами в область повреждения, гибкостью, эластичностью и хорошей адгезионной способностью для фиксации на поверхность раны, а также антибактериальными и регенеративными свойствами для предотвращения инфекционного заражения и быстрого формирования нового эпителия [2]. На сегодняшний день в клинической практике представлено большое количество разновидностей раневых покрытий в виде пленок, волокон, гидрогелей и губок [3]. Гидрогели успешно используются во многих биомедицинских приложениях и действуют как заменитель внеклеточного матрикса, способствующего процессу заживления ран [4, 5]. Гидрогели, используемые в качестве раневого покрытия, должны быть неаллергенными и нетоксичными, сохранять влажную среду, способствовать эффективному кислородному обмену, защищать рану от микробных организмов и поглощать раневую экссудат. Хитозан представляет собой полукристаллический полисахарид, который обычно получают щелочным деацетилизированием хитина и широко используется в качестве биомедицинского материала благодаря его отличительным свойствам, таким как биосовместимость, биоразлагаемость, нетоксичность, антимикробные и противогрибковые влияния [6]. Хитозан также способствует заживлению ран, поскольку имитирует гемостаз и ускоряет образование новых тканей [7, 8].

Для обработки ран различной этиологии в медицинской практике широкое распространение находит повидон, основным действующим компонентом которого является йод. Повидон-йод — это антисептический раствор, состоящий из комплекса повидона (поливинилпирролидона (ПВП)), йодистого водорода и элементарного йода, который подавляет рост и размножение микроорганизмов [9]. Свободный йод, медленно высвобождаемый из комплекса поливинилпирролидонового йода в растворе, вступает в реакцию с  $-SH$  и  $-OH$  группами аминокислот, убивая вирусы, грибы и бактерии путем йодирования липидов и окисления цитоплазматических и мембранных соединений [10]. ПВП — гидрофильный полимер, широко используемый в качестве носителя в фармацевтической и биомедицинской областях. На сегодняшний день разработано множество систем на основе ПВП для доставки различных активных компонентов как природного, так и синтетического происхождения [11–13].

С целью формирования раневых покрытий используют как классические методы получения матриц, такие как метод полива из раствора, метод выщелачивания, метод лиофильной сушки, так и современные методы аддитивных технологий, такие как электроспиннинг и 3D-печать [14, 15]. Конечно, классические методы привлекательнее своей простотой и доступностью по сравнению с электроспиннингом и 3D-печатью. Однако с помощью классических методов формирования матриц сложно контролировать размер и распределение пор, а также общую архитектуру раневого покрытия. Способ получения методом 3D-печати раневых покрытий на основе хитозана с антибактериальными свойствами в последние годы все больше привлекает исследователей. Так, например, было доказано, что добавление пектина и лидокаина к хитозану позволяет получать методом 3D-печати биоразлагаемые термочувствительные раневые покрытия с хорошей эластичностью и способностью к набуханию и поглощению экссудата [16]. Эффективное раневое покрытие методом 3D-печати было получено на основе хитозана и альгината [17]. Морфологические исследования продемонстрировали пригодность и точность технологии 3D-печати растворов на основе хитозана и альгината для создания хорошо контролируемых гидрогелевых структур с механической стойкостью, подходящих для легкого обращения с такими матрицами.

Многочисленные исследования описывают использование ПВП в 3D-печати. Г. Колламаран с соавт. комбинировали ПВП с рамиприлом с целью дальнейшего формирования матриц с пролонгированным выходом лекарственного препарата [18]. Т. Оквуоаса с соавт. изготовили таблетки на основе ПВП с немедленным высвобождением одновременно двух лекарственных препаратов — дипирамидола и теофиллина [19]. В работе Ф. Дорес с соавт. ПВП использовали для печати таблеток, содержащих теофиллин [20]. Таким образом, результаты анализа литературы свидетельствуют в пользу перспективности применения как хитозана, так и ПВП в качестве материала для формирования раневого покрытия с комплексными свойствами. Оба данных полимера уже находят применение в медицинской практике, можно предположить, что формирование комплексного раневого покрытия позволит получить изделие, обладающее свойствами каждого из этих компонентов в отдельности.

Целью настоящего исследования являлась разработка способа формирования методом 3D-печати антимикробного раневого покрытия на основе хитозана и ПВП и последующее исследование его свойств *in vitro* и *in vivo*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Приготовление раствора хитозана с повидон-йодом

Для приготовления 4 % раствора хитозан (Нерре, Германия) диспергировали в воде, перемешивая на лабораторной верхнеприводной мешалке со скоростью 1000 об./мин

на протяжении 30 мин при комнатной температуре. Далее добавляли раствор повидон-йода до 1 % и продолжали перемешивание в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (Реахим, Россия) до 2 % и продолжали перемешивание при тех же условиях еще 10 мин.

### Печать

Для формирования объемных матриц использовали метод экструзионной 3D-биопечати с помощью 3D-биопринтера Rokit Dr. Invivo 4D (Южная Корея). Посредством пневматического диспенсера из шприца (через сопло) обеспечивалась подача чернил на подвижный печатный столик со стеклом. Управление принтером осуществлялось при помощи сенсорного экрана, расположенного на верхней части внешней стороны устройства, предусмотренное программное обеспечение — Android OS с приложением CreatorK версии 1.68. Предварительное 3D-моделирование выполнялось в программе Autodesk Fusion 360 версии 2.0.1772, слайсинг модели в программе NewCreatorK версии 1.57.80.

В ходе печати из шприца объемом 10 мл чернила подавали на подвижный печатный столик с расположенным на нем стеклом. В результате получали трехмерные матрицы, которые затем переводили в нерастворимую форму путем обработки 10 % раствором гидрокарбоната натрия в течение 10 мин, а в последующем промывали дистиллированной водой. Образцы помещали в камеру лиофилизатора (Labconco Free Zone Triad 2.5L, США) и замораживали в течение 4 ч при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ . При пониженном давлении и температуре  $+5^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч удаляли растворитель.

### Тест на цитотоксичность

Для исследования цитотоксичности (МТТ-тест) использовали клеточную линию человека DF1 — фибробласты кожи человека (Институт цитологии, Санкт-Петербург). Клетки культивируются в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при  $37^{\circ}\text{C}$  в увлажненной атмосфере, содержащей воздух и 5 %  $\text{CO}_2$  в питательной среде DMEM/F12 (Dulbecco's modified Eagle's medium; Gibco), содержащей 1 % незаменимых аминокислот, 10 % (об/об) термически инактивированную фетальную бычью сыворотку (FBS; HyClone, США), 1 % L-глутамин, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина.

Для эксперимента  $5 \times 10^3$  клеток/100 мкл/лунку высевали в 96 луночных планшетах и культивировали в течение 24 ч для их прикрепления. Через сутки среду сливали и в лунки добавляли полную питательную среду после инкубирования с напечатанными образцами в течение 3 дней. По окончании инкубационного периода (3 сут) среду удаляли и вносили 50 мкл/лунку среды DMEM/F12 с тетразолиевым красителем (МТТ) (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) (0,1 мг/мл). Клетки инкубировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе в течение 2 ч при  $37^{\circ}\text{C}$ . После удаления надосадочной жидкости образованные метаболически жизнеспособными клетками кристаллы

формазана растворяли в диметилсульфоксиде (50 мкл/лунку) и переносили в чистые лунки, а затем измеряли их оптическую плотность при 570 нм на планшетном спектрофотометре. Для расчета использовался анализ полиномиальной регрессии в программе Microsoft Excel.

### Сканирующая электронная микроскопия

С целью исследования ультраструктуры образцов использовался сканирующий электронный микроскоп CarlZeissSupra 55 VP фирмы CarlZeiss (Германия). Изображение получали при помощи программно-аппаратного комплекса Microcapture 2.2.

### Тест на антимикробную активность

Для определения антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC292123 (MSSA) и *Staphylococcus aureus* ATCC43300 (MRSA) предварительно были определены минимальные ингибирующие концентрации повидон-йода в отношении тестируемых штаммов стафилококков. Данный показатель для обеих культур составил MIC менее 1 %. Каждый образец (в трех повторениях) помещали в отдельную стерильную пробирку, содержащую 3 мл бульона Мюллера–Хинтона (МХБ). Затем каждый образец погружали в МХБ. В качестве положительного контроля в МХБ вносили 50 мкл взвеси бактерий. Отрицательным контролем служил стерильный МХБ. Пробирки инкубировали 24 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . Для количественной оценки антибактериальной активности образцов, измеряли оптическую плотность МХБ с бактериями через сутки инкубации в присутствии образцов. Из каждой пробирки в лунки 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 200 мкл (в 4 повторях). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 600 нм (Spectrostar Nano, Германия).

Также определение антибактериальной активности образцов выполняли чашечным методом. Для этого бактериальную взвесь с оптической плотностью 0,5 по McF ( $1 \times 10^8$  КОЕ/мл) ватным тампоном распределяли по поверхности агар Мюллера–Хинтона (МХА) в чашках Петри. Каждый тестируемый образец размером  $1,5 \times 1,5$  см вносили стерильным пинцетом на готовый бактериальный газон. Чашки инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  и через 18 ч выполняли оценку антимикробного действия образцов. При наличии зоны задержки роста вокруг образца результат считали положительным.

### Оценка свойств покрытия *in vivo*

Экспериментальный этап исследования выполнен на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с участием сотрудников отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра и кафедры термических поражений Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В рамках работы использованы образцы биоинженерных конструкций в виде сетки округлой формы диаметром 50 мм, толщиной 3 и размером ячейки 1 мм.

**Таблица 1.** Экспериментальные группы животных**Table 1.** Experimental animal groups

№ группы	Наименование группы	Количество крыс, гол.
1	Некрэктомия, конструкция с фибробластами, пленка «Фолидерм»	6
2	Некрэктомия, лечение с использованием повязок с мазью «Левомеколь»	6
3	Контрольная группа без лечения	7

Конструкция напечатана методом экструзионной трехмерной биопечати из биочернил, представленных 4 % гидрогелем хитозана с добавлением 1 % повидон-йода и дермальных фибробластов крысы в количестве  $1 \times 10^6$  клеток в 1 мл. После трансплантации на рану конструкция была накрыта пленкой «Фолидерм», представляющей собой трекинговую мембрану из лавсана толщиной 12 мкм, имеющую сквозные поры высокой плотности субмикронных размеров ( $\approx 0,4$  мкм). Эта мембрана обеспечивает водный и газовый обмен одновременно с защитой раневой поверхности от внешнего инфицирования.

В качестве наносимой травмы нами выбран термический контактный ожог IIIБ степени тяжести площадью около 20 см<sup>2</sup>. Данное повреждение с обозначенной площадью и глубиной поражения по своей тяжести является весьма значительным, а разница между влиянием различных видов лечения на динамику раневого процесса будет достаточно показательной.

В исследовании задействовали 19 самцов крыс линии Wistar массой  $250 \pm 8$  г. Животные в случайном порядке были разделены на 3 группы (табл. 1).

Первая группа являлась опытной, для лечения нанесенной травмы применялось разработанное покрытие. Вторая группа была сравнительной, лечение животных проводилось традиционным и широко распространенным для таких повреждений методом — перевязками с мазью «Левомеколь». Третья группа — контрольная, после нанесения ожога какое-либо лечение не проводилось.

Все манипуляции проводили под инъекционным наркозом (интраперитонеальная инъекция) смесью препаратов «Золетил®100» (25 мг/кг) и «Рометар» (10 мг/кг) [21]. Крысы после введения в наркоз фиксировались на операционном столе. Место для нанесения ожога предварительно выбивалось и депилировалось. Всем биообъектам нанесли контактный ожог IIIБ степени площадью 20 см<sup>2</sup> с использованием оборудования и модели нанесения ожоговой травмы, описанной в соответствующем патенте [22].

Параметры нанесения ожога во всех группах были одинаковы. Третья группа крыс являлась контрольной и лечение в ней не проводилось. В 1-й и 2-й группах спустя 2 сут после нанесения травмы выполнялась некрэктомия поврежденных тканей до фасции с подшиванием краев раны к нижележащей мышечной ткани. После некрэктомии в первой (опытной) группе проводилась трансплантация биоинженерной конструкции с последующим наложением пленки «Фолидерм». Во второй группе

накладывалась асептическая повязка с мазью «Левосин». В третьей (контрольной группе) некрэктомия не выполнялась. Перевязки в первых двух группах выполнялись через день с проведением оценки площади ран и веса животных [23]. Период проведения эксперимента составил 38 сут. Каждые 7 сут производилась панч-биопсия (диаметр 8 мм) из области раны для гистоморфологического исследования. Образец отбирался на всю глубину кожи до мышечного слоя.

### Гистоморфологическое исследование

Оценка материала проводилась на гистологических срезах толщиной 5 мкм, выполненных на автоматическом ротационном микротоме в комплекте с системой переноса срезов STS HM 355S (Thermo Fisher Scientific, USA) и окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике. На препаратах оценивалось количество новообразованных капилляров в поле зрения и признаки воспаления.

### Статистический анализ

Анализ полученных данных выполняли в программе GraphPad Prism 9.0 (США). Результаты оценивали методом одностороннего дисперсионного анализа ANOVA. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

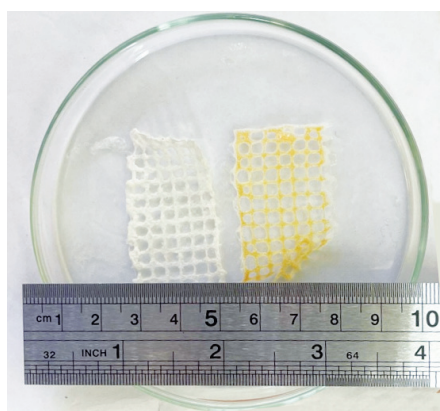
### Структура раневого покрытия

В процессе разработки раневого покрытия было установлено, что оптимальными для наших задач будет использование биоинженерных конструкций в виде сетки, толщиной 3 мм и размером ячейки 2–3 мм. Конструкция напечатана методом экструзионной трехмерной биопечати из биочернил, представленных 4 % гидрогелем хитозана с добавлением 1 % повидон-йода и дермальных фибробластов крысы в количестве  $1 \times 10^6$  клеток в 1 мл. Так же были подготовлены образцы без добавления повидон-йода для сравнения антибактериальных свойств. Полученные образцы представлены на рис. 1.

### Исследования *in vitro*

Внешний вид фибробластов кожи человека, культивируемых в присутствии питательной среды после инкубирования с матрицами на основе хитозана и хитозана с повидон-йодом, представлен на рис. 2.





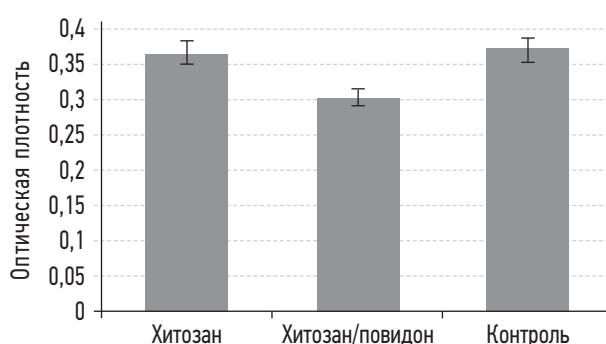
**Рис. 1.** Внешний вид матриц на основе хитозана (слева) и хитозана с повидон-йодом (справа)

**Fig. 1.** Appearance of matrices based on chitosan (left) and chitosan with povidone-iodine (right)



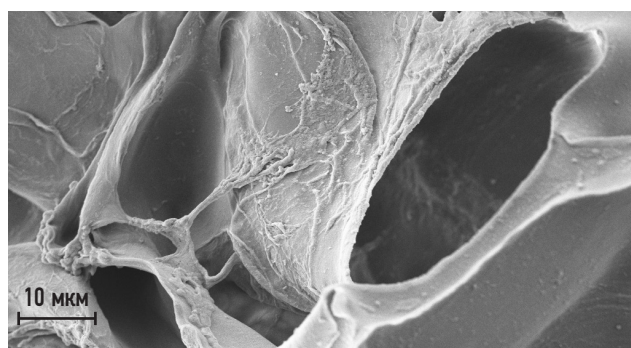
**Рис. 2.** Оптическая микроскопия фибробластов кожи человека

**Fig. 2.** Optical microscopy of human skin fibroblasts

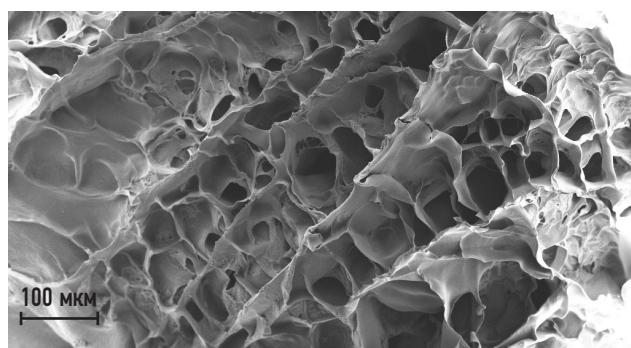


**Рис. 3.** МТТ тест фибробластов кожи человека

**Fig. 3.** MTT assay was performed on human skin fibroblasts



*а*



*б*

**Рис. 4.** Сканирующая электронная микроскопия фибробластов кожи человека после 2 сут культивирования на матрице из хитозана с повидоном. Ув.  $\times 5000$  (а);  $\times 500$  (б)

**Fig. 4.** Scanning electron microscopy of human skin fibroblasts after 2 days of cultivation on a matrix of chitosan with povidone. Increased  $\times 5000$  (а);  $\times 500$  (б)

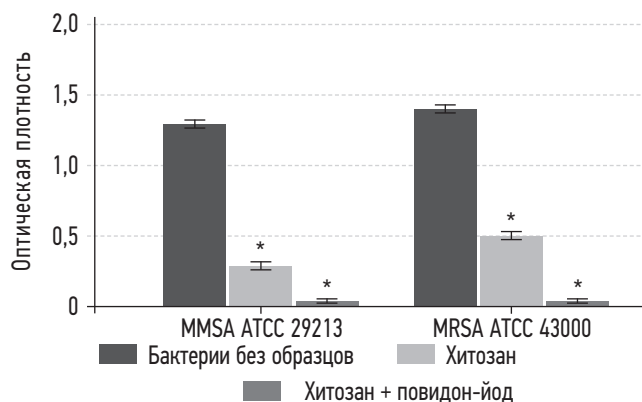
Отмечается, что морфология клеток в контрольном и опытных образцах (культивируемых в присутствии кондиционированной среды после инкубирования с образцами на основе хитозана и хитозана с повидон-йодом) была схожей. Они имели характерную для данного типа клеток вытянутую веретеновидную форму, что говорит об отсутствии цитотоксического воздействия образцов на клетки. Однако, в образцах со средой после инкубирования с хитозаном и повидон-йодом определялось меньшее количество клеток, по сравнению с контрольным образцом.

Для оценки жизнеспособности клеток использовали метод МТТ. Результаты представлены на рис. 3.

Полученные данные свидетельствуют, что добавление в состав покрытия повидона только незначительно уменьшает жизнеспособность клеток.

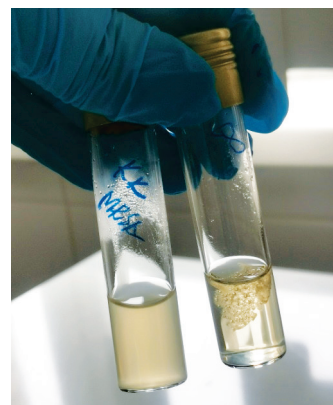
Для оценки взаимодействия фибробластов с матрицей клетки культивировали на лиофилизированной матрице в течение 2 сут, далее фиксировали глутаровым альдегидом и анализировали с помощью сканирующей электронной микроскопии. На полученных снимках (рис. 4)





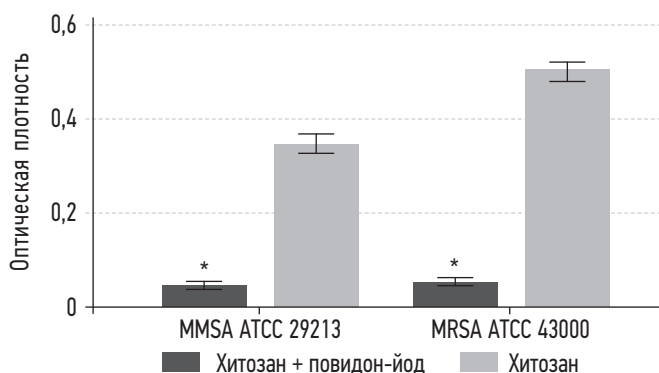
**Рис. 5.** Сравнение антибактериальной активности образцов в отношении контроля эталонных штаммов *S. aureus*. Измерение при длине волны 600 нм. \* —  $p < 0,05$

**Fig. 5.** Comparison of the antibacterial activity of samples in relation to control reference strains of *S. aureus*. Measurement at wavelength 600 nm. \* —  $p < 0.05$



**Рис. 6.** Пробирки через сутки инкубации MRSA в питательной среде. КК — контроль культуры бактерий (слева); 8 — питательная среда с MRSA и образцом из хитозана с повидон-йодом (справа)

**Fig. 6.** Test tubes after 24 hours of incubation of MRSA in a nutrient medium. QC—bacterial culture control (left); 8 — nutrient medium with MRSA and a sample of chitosan with vidon-iodine (right)



**Рис. 7.** Сравнение антибактериальной активности образцов из хитозана и с добавлением повидон-йода в отношении эталонных штаммов *S. aureus*. Измерение при длине волны 600 нм. \* —  $p < 0,05$

**Fig. 7.** Comparison of the antibacterial activity of samples from chitosan and with the addition of povidone-iodine against reference strains of *S. aureus*. Measurement at a wavelength of 600 nm. \* —  $p < 0.05$

визуализируется ультраструктурная картина исследуемой конструкции.

Следует отметить, что лиофилизированный материал на основе хитозана и повидона имеет пористую структуру, причем поры образуют каналы, расположенные параллельно друг другу. Диаметр пор варьируется от 20 до 90 мкм. Данная упорядоченная структура пор образуется вследствие самоорганизации раствора хитозана уже на стадии замораживания, при этом имеет место разделение фаз гомогенного раствора полимера [24, 25]. Также следует отметить, что клетки распластаны и хорошо распределены по поверхности матрицы (по стенкам пор). Результаты ультраструктурного анализа свидетельствуют о хорошей адгезии клеток на поверхности пор матриц на основе хитозана.

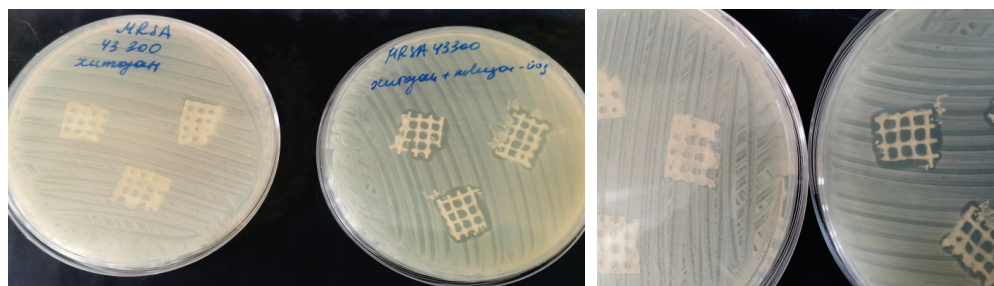
При оценке результатов антибактериальной активности было установлено, что средние значения оптической плотности инкубационных растворов с образцами были статистически значимо меньше, чем положительный контроль без внесения образцов (рис. 5). Явное проявление

антибактериальных свойств визуализировалось даже невооруженным взглядом (рис. 6).

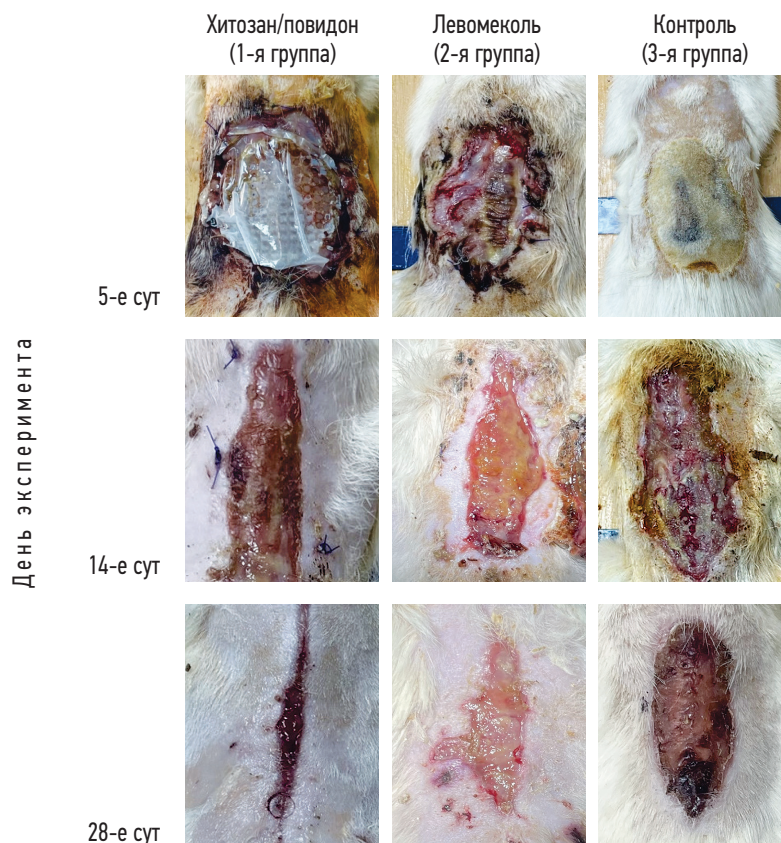
Кроме того, установлено, что статистически значимо более активными были образцы с добавлением повидон-йода, чем образцы, состоящие лишь из хитозана (рис. 7).

При дополнительном сравнении антибактериальной активности чашечным методом, образцы, импрегнированные повидон-йодом, демонстрировали наличие антибактериальных свойств, в то время как образцы, состоящие только из хитозана, не обладали достаточной активностью для подавления роста стафилококков на плотной питательной среде (рис. 8).

Полученные результаты показали, что образцы на основе хитозана, импрегнированные повидон-йодом, характеризуются антибактериальным действием против эталонных штаммов стафилококков. При этом выявлены значимые различия в выраженности антибактериального действия между образцами на основе хитозана и импрегнированными повидон-йодом. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что внесение



**Рис. 8.** Зона подавления роста MRSA вокруг образцов с повидон-йодом  
**Fig. 8.** Zone of MRSA growth inhibition around povidone-iodine specimens



**Рис. 9.** Динамика раневого процесса в исследуемых группах  
**Fig. 9.** Dynamics of the wound process in the study groups

дополнительного компонента повидон-йода потенцирует антибактериальное действие образцов на основе хитозана. Важным фактом оказалась чувствительность к действию образцов метициллин-резистентных штаммов. По-видимому, восприимчивость к тестируемым образцам не зависит от антибиотикопротипа *S. aureus*, однако необходимы дальнейшие исследования на клинических изолятах данного вида, а также на представителях других токсонимических групп, включая грамотрицательные патогены.

### Исследования *in vivo*

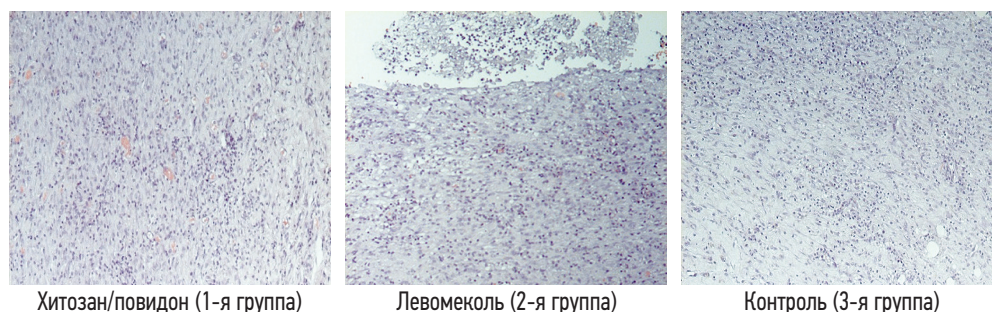
Проведенные испытания биоинженерной конструкции в эксперименте *in vivo* показали положительное влияние на ход раневого процесса (рис. 9), заключающееся в более высокой скорости эпителизации и значительно

меньшей частоте возникновения инфекционных осложнений, на фоне других экспериментальных групп.

При гистологическом исследовании опытная группа также превосходила контрольную и группу сравнения по качеству формируемой грануляционной ткани, числу новообразованных капилляров и выраженности местного воспалительного процесса (рис. 10).

### Подробная характеристика каждой группы

В группе № 1 спустя 3 сут после некрэктомии и трансплантации биоинженерной конструкции с пленкой «Фоллидерм» образовался тонкий эластичный струп, который отошел через 17 сут с момента нанесения травмы. Нагноения струпа в данной группе животных не отмечено. После отторжения струпа было установлено, что он не препятствовал эпителизации, а очистившаяся рана сокращалась



**Рис. 10.** Морфологические препараты из области ран, отобранные на 21-е сут эксперимента (окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 100$ )  
**Fig. 10.** Morphological preparations from the wound area, taken on the 21<sup>st</sup> day of the experiment (hematoxylin-eosin staining,  $\times 100$  magnification)

в размерах в среднем со скоростью  $2,7 \pm 0,2$  %/сут. Ложе раны было представлено свежей грануляционной тканью, края которой к 38-м сут эксперимента полностью сомкнулись с образованием тонкого нормотрофического рубца. Количество капилляров в биоптате грануляционной ткани из раневого ложа на 21-е сут эксперимента равнялось  $29 \pm 4$  в поле зрения.

В группе № 2 через 3 сут после некрэктомии также образовался струп, однако в сравнении со 1-й группой животных он был более грубым. Отторжение струпа произошло на 24-е сут с момента нанесения травмы. В 80 % случаев отмечено нагноение струпа. Ложе раны было покрыто грануляционной тканью с налетом фибрина, последняя была значительно грубее и толще в сравнении с грануляционной тканью у животных в 1-й группе. Средняя скорость сокращения раны составила  $1,8 \pm 0,3$  %/сут. К 38-м сут средняя площадь ран составила  $3,6 \pm 0,8$  см<sup>2</sup>. Количество капилляров в биоптате грануляционной ткани из раневого ложа на 21-е сут эксперимента равнялось  $16 \pm 2$  в поле зрения.

В 3-й группе отторжение струпа произошло на 33-и сут с момента нанесения травмы, струп был грубым, в 100 % случаев отмечалось его нагноение. После отхождения струпа рана была представлена грануляционной тканью с признаками фиброза толщиной до 3 мм. Средняя скорость сокращения раны составила  $0,3 \pm 0,04$  %/сут. Количество капилляров в биоптате грануляционной ткани из раневого ложа на 21-е сут эксперимента равнялось  $11 \pm 2$  в поле зрения.

## ВЫВОДЫ

Использование природного биополимера хитозана в виде 4 % гидрогеля для создания конструкции и формирования конечного изделия в виде сетки позволило обеспечить конструкции такие свойства, как высокая биосовместимость, атравматичность, эластичность и адгезия к ране.

Добавление в состав полимера повидон-йода в концентрации 1 % позволило добиться высокой противомикробной активности биоинженерной конструкции, значимо не повлияв на жизнеспособность включенных в состав конструкции клеток. Также присутствие в составе

повидон-йода обеспечивало снижение потенциала нейтрофильно-макрофагального клеточного звена в области раны, что проявлялось в меньшей выраженности воспалительной реакции при отторжении струпа и созревании грануляционной ткани.

Использование технологии трехмерной печати для изготовления биоинженерной конструкции обеспечивает поддержание асептических условий при создании конструкции, необходимой влажности, pH и температуры. При этом достигаются высокая скорость изготовления и повторяемость, кроме того, данная технология позволяет создавать конструкции любых форм, размеров и сложной пространственной архитектуры.

Подход, использованный для печати биоинженерной конструкции, обеспечил сохранение включенных в состав клеток и их дальнейшую высокую жизнеспособность.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. К.П. Головкин — разработка концепции и дизайна; В.Е. Юдин — организация работы по созданию биоинженерной конструкции; Д.В. Овчинников — проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации; И.А. Барсуков — выполнение экспериментальной части работы с животными; Е.М. Иванькова — выполнение сканирующей электронной микроскопии; В.Н. Александров — обзор литературы; Ю.А. Нащекина — культуральная работа и проведение исследования по цитотоксичности; Е.М. Гордина, С.А. Божкова — разработка методики и проведение исследования на антимикробную активность покрытия.

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Выписка из протокола № 259 от 25 января 2022 г.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fan L., Yang H., Yang J., Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings // *Carbohydr. Polym.* 2016. Vol. 146. P. 427–434. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002
- Jayakumar R., Prabakaran M., Kumar P.S., et. al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications // *Biotechnol. Adv.* 2011. Vol. 29, N. 3. P. 322–337. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005
- Rath G., Hussain T., Chauhan G., et. al. Development and characterization of cefazolin-loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nanofiber mats for postoperative surgical wounds // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016. Vol. 58. P. 242–253. doi: 10.1016/j.msec.2015.08.050
- Khorasani M.T., Joorabloo A., Adeli H., et. al. Design and optimization of process parameters of polyvinyl (alcohol)/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 207. P. 542–554. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.12.021
- Supare V., Wadher K., Umekar M. Experimental design: Approaches and applications in development of pharmaceutical drug delivery system // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2021. Vol. 11, N. 4–S. P. 154–161. doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4908
- Croisier F., Jérôme C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering // *European Polymer Journal.* 2013. Vol. 49, N. 4. P. 780–792. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009
- Ahmed S., Ikram S. Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing // *Achievements in the Life Sciences.* 2016. Vol. 10, N. 1. P. 27–37. doi: 10.1016/j.als.2016.04.001
- Cardoso A.M., de Oliveira E.G., Coradini K., et al. Chitosan hydrogels containing nanoencapsulated phenytoin for cutaneous use: Skin permeation/penetration and efficacy in wound healing // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019. Vol. 96. P. 205–217. doi: 10.1016/j.msec.2018.11.013
- Морозов А.М., Беляк М.А. О возможности применения повидон-йода в хирургической практике // *Амбулаторная хирургия.* 2021. Т. 18, № 2. С. 68–76. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-68-76
- Каторкин С.Е., Быстров С.А., Безбородов А.И., и др. Применение раствора повидон-йода при операциях на прямой кишке // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. № 2 (2). С. 52–55.
- Franco P., De Marco I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review // *Polymers (Basel).* 2020. Vol. 12, N. 5. P. 1114. doi: 10.3390/polym12051114
- De Lima G.G., de Lima D.W., de Oliveira M.J., et. al. Synthesis and in vivo behaviour of PVP/CMC/Agar hydrogel membranes impregnated with silver nanoparticles for wound healing applications // *ACS Appl. Bio Mater.* 2018. Vol. 1, N. 6. P. 1842–1852. doi: 10.1021/acsabm.8b00369
- Ramalingam V., Varunkumar K., Ravikumar V., Rajaram R. Target delivery of doxorubicin tethered with PVP stabilized gold nanoparticles for effective treatment of lung cancer // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N. 1. P. 3815. doi: 10.1038/s41598-018-22172-5
- Zhao P., Gu H., Mi H., et al. Fabrication of scaffolds in tissue engineering: A review // *Frontiers of Mechanical Engineering.* 2017. Vol. 13, N. 1. P. 107–119. doi: 10.1007/s11465-018-0496-8
- Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review // *Advances in Materials Science and Engineering.* 2019. Vol. 2019, N. 4. P. 1–13. doi: 10.1155/2019/3429527
- Long J., Etxeberria A.E., Nand A.V., et. al. A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019. Vol. 104. P. 109873. doi: 10.1016/j.msec.2019.109873
- Bergonzi C., Bianchera A., Remaggi G., et. al. 3D Printed Chitosan/Alginate Hydrogels for the Controlled Release of Silver Sulfadiazine in Wound Healing Applications: Design, Characterization and Antimicrobial Activity // *Micromachines (Basel).* 2023. Vol. 14, N. 1. P. 137. doi: 10.3390/mi14010137
- Kollamaram G., Croker D.M., Walker G.M., et al. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs // *International Journal of Pharmaceutics.* 2018. Vol. 545. N. 1. P. 144–152. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.055
- Okwuosa T.C., Stefaniak D., Arafat B., et al. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets // *Pharm. Res.* 2016. Vol. 33, N. 11. P. 2704–2712. doi: 10.1007/s11095-016-1995-0
- Dores F., Kuźmińska M., Soares C., et al. Temperature and solvent facilitated extrusion based 3D printing for pharmaceuticals // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 152. P. 105430. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105430
- Рационализаторское предложение № 15307/2 от 07.02.2022. Глушаков Р.И., Кокорина А.А., Пюрвеев С.С. Способ инъекционного наркоза крыс и кроликов для проведения длительных операций в научных целях.
- Патент РФ на изобретение № 2023101459/ 27.04.2023. Бюл. № 12. Барсук И.А., Головки К.П., Александров В.Н. Способ моделирования термических ожоговых ран различной степени тяжести у лабораторных животных.
- Шарафутдинова И.Р., Мустафина З.З., Габитова А.Я., и др. Инновационные технологии в мониторинге скорости заживления ран // *Международный студенческий научный вестник.* 2018. № 4-1. С. 177–179. EDN: UPBTCG
- Ivan'kova E.M., Dobrovolskaya I.P., Popryadukhin P.V., et al. In-situ cryo-SEM investigation of porous structure formation of chitosan sponges // *Polymer Testing.* 2016. Vol. 52. P. 41–45. doi: 10.1016/j.polymertesting.2016.03.018
- Добровольская И.П., Юдин В.Е., Попрядухин П.В., Иванькова Е.М. Полимерные матрицы для тканевой инженерии. Монография. Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая ассоциация университетов России, 2016. 223 с.

## REFERENCES

- Fan L., Yang H., Yang J., Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydr Polym.* 2016;146:427–434. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002
- Jayakumar R, Prabakaran M, Kumar PS, et. al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv.* 2011;29(3):322–337. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005



3. Rath G, Hussain T, Chauhan G, et. al. Development and characterization of cefazolin-loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nanofiber mats for postoperative surgical wounds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;58:242–253. doi: 10.1016/j.msec.2015.08.050
4. Khorasani MT, Joorabloo A, Adeli H, et. al. Design and optimization of process parameters of polyvinyl (alcohol)/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials. *Carbohydr Polym.* 2019;207:542–554. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.12.021
5. Supare V, Wadher K, Umekar M. Experimental design: Approaches and applications in development of pharmaceutical drug delivery system. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2021;11(4-S): 154–161. doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4908
6. Croisier F, Jérôme C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal.* 2013;49(4):780–792. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009
7. Ahmed S, Ikram S. Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing. *Achievements in the Life Sciences.* 2016;10(1):27–37. doi: 10.1016/j.als.2016.04.001
8. Cardoso AM, de Oliveira EG, Coradini K, et al. Chitosan hydrogels containing nanoencapsulated phenytoin for cutaneous use: Skin permeation/penetration and efficacy in wound healing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;96:205–217. doi: 10.1016/j.msec.2018.11.013
9. Morozov AM, Belyak MA. On the possibility of using povidone-iodine in surgical practice. *Ambulatory Surgery.* 2021;18(2):68–76. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-68-76
10. Katorkin SE, Bystrov SA, Bezborodov AI, et al. Primenenie rastvora povidon-joda pri operacijah na pryamoj kishke. *RMJ. Medical Review.* 2018;2(2):52–55. (In Russ.)
11. Franco P, De Marco I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers (Basel).* 2020;12(5):1114. doi: 10.3390/polym12051114
12. De Lima GG, de Lima DW, de Oliveira MJ, et. al. Synthesis and in vivo behaviour of PVP/CMC/Agar hydrogel membranes impregnated with silver nanoparticles for wound healing applications. *ACS Appl Bio Mater.* 2018;1(6):1842–1852. doi: 10.1021/acsabm.8b00369
13. Ramalingam V, Varunkumar K, Ravikumar V, Rajaram R. Target delivery of doxorubicin tethered with PVP stabilized gold nanoparticles for effective treatment of lung cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):3815. doi: 10.1038/s41598-018-22172-5
14. Zhao P, Gu H, Mi H, et al. Fabrication of scaffolds in tissue engineering: A review. *Frontiers of Mechanical Engineering.* 2017;13(1):107–119. doi: 10.1007/s11465-018-0496-8
15. Eltom A, Zhong G, Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Advances in Materials Science and Engineering.* 2019;2019(4):1–13. doi: 10.1155/2019/3429527
16. Long J, Etxeberria AE, Nand AV, et. al. A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109873. doi: 10.1016/j.msec.2019.109873
17. Bergonzi C, Bianchera A, Remaggi G, et. al. 3D Printed Chitosan/Alginate Hydrogels for the Controlled Release of Silver Sulfadiazine in Wound Healing Applications: Design, Characterization and Antimicrobial Activity. *Micromachines (Basel).* 2023;14(1):137. doi: 10.3390/mi14010137
18. Kollamaram G, Croker DM, Walker GM, et al. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018;545(1):144–152. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.055
19. Okwuosa TC, Stefaniak D, Arafat B, et al. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharm Res.* 2016;33(11):2704–2712. doi: 10.1007/s11095-016-1995-0
20. Dores F, Kuźmińska M, Soares C, et al. Temperature and solvent facilitated extrusion based 3D printing for pharmaceuticals. *Eur J Pharm Sci.* 2020;152:105430. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105430
21. Ratsionalizatorskoe predlozheniye № 15307/2 ot 07.02.2022. Glushakov RI, Kokorina AA, Pyurveev SS. *Sposob in'ektsionnogo narkoza krys i krolikov dlya provedeniya dlitel'nykh operacij v nauchnykh tselyakh.* (In Russ.)
22. Patent RUS № 2023101459/ 27.04.2023. Byul. № 12. Barsuk IA, Golovko KP, Aleksandrov VN. *Sposob modelirovaniya termicheskikh ozhogovykh ran razlichnoj stepeni tyazhesti u laboratornykh zhivotnykh.* (In Russ.)
23. Sharafutdinova IR, Mustafina ZZ, Gabitova AYA, et al. Innovative technologies in monitoring of rate of the adhesion of ras. *European Student Scientific Journal.* 2018;(4-1):177–179. (In Russ.) EDN: UPBTCCG
24. Ivan'kova EM, Dobrovolskaya IP, Popryadukhin PV, et al. In-situ cryo-SEM investigation of porous structure formation of chitosan sponges. *Polymer Testing.* 2016;52:41–45. doi: 10.1016/j.polymertesting.2016.03.018
25. Dobrovolskaya IP, Yudin VE, Popryadukhin PV, Ivan'kova EM. *Polymer matrices for tissue engineering. Monograph.* Saint Petersburg: Izdatel'sko-poligraficheskaya assotsiatsiya universitetov Rossii Publ.; 2016. 223 p.

## ОБ АВТОРАХ

**Константин Петрович Головкин**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153;  
Scopus Author ID: 23993767500; Researcher ID: C-6865-2017

**Владимир Евгеньевич Юдин**, докт. физ.-мат. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-5517-4767; eLibrary SPIN: 4996-7540,  
Scopus Author ID: 7103377720; Researcher ID: E-9878-2014;  
e-mail: yudin@hq.macro.ru

**Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-8408-5301; eLibrary SPIN: 5437-3457;  
Scopus Author ID: 36185599800; Researcher ID: AGK-7796-2022

## AUTHORS' INFO

**Konstantin P. Golovko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153;  
Scopus Author ID: 23993767500; Researcher ID: C-6865-2017

**Vladimir E. Yudin**, Dr. Sci. (Physical and Mathematical), Professor;  
ORCID: 0000-0002-5517-4767; eLibrary SPIN: 4996-7540;  
Scopus Author ID: 7103377720; Researcher ID: E-9878-2014;  
e-mail: yudin@hq.macro.ru

**Dmitriy V. Ovchinnikov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0001-8408-5301; eLibrary SPIN: 5437-3457;  
Scopus Author ID: 36185599800; Researcher ID: AGK-7796-2022

## ОБ АВТОРАХ

**\*Илья Александрович Барсуک**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3728-9966; eLibrary SPIN: 3490-3129; Scopus Author ID: 57222383431; Researcher ID: GWM-9783-2022

**Елена Михайловна Иванькова**, канд. физ.-мат. наук; ORCID: 0000-0002-4823-0695; eLibrary SPIN: 7066-7361; Scopus Author ID: 58556536600; Researcher ID: I-4717-2018; e-mail: ivelen@mail.ru

**Виктор Николаевич Александров**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0009-0001-9229-5293; eLibrary SPIN: 6904-1603; Scopus Author ID: 55266351900; e-mail: vnaleks9@yandex.ru

**Юлия Александровна Нащекина**, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-4371-7445; eLibrary SPIN: 1138-8088; Scopus Author ID: 56285797600; Researcher ID: AAN-3393-2020; e-mail: nashchekina.yu@mail.ru

**Екатерина Михайловна Гордина**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-2326-7413; eLibrary SPIN: 9647-8565; Scopus Author ID: 57045942000; Researcher ID: ABC-4794-2021; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

**Светлана Анатольевна Божкова**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-2083-2424; eLibrary SPIN: 3086-3694; Scopus Author ID: 55531713700; Researcher ID: L-4594-2014; e-mail: info@rniito.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Il'ya A. Barsuk**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3728-9966; eLibrary SPIN: 3490-3129; Scopus Author ID: 57222383431; Researcher ID: GWM-9783-2022

**Elena M. Ivan'kova**, Cand. Sci. (Physical and Mathematical); ORCID: 0000-0002-4823-0695; eLibrary SPIN: 7066-7361; Scopus Author ID: 58556536600; Researcher ID: I-4717-2018; e-mail: ivelen@mail.ru

**Viktor N. Alexandrov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0009-0001-9229-5293; eLibrary SPIN: 6904-1603; Scopus Author ID: 55266351900; e-mail: vnaleks9@yandex.ru

**Yuliya A. Nashchekina**, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-4371-7445; eLibrary SPIN: 1138-8088; Scopus Author ID: 56285797600; Researcher ID: AAN-3393-2020; e-mail: nashchekina.yu@mail.ru

**Ekaterina M. Gordina**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-2326-7413; eLibrary SPIN: 9647-8565; Scopus Author ID: 57045942000; Researcher ID: ABC-4794-2021; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

**Svetlana A. Bozhkova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-2083-2424; eLibrary SPIN: 3086-3694; Scopus Author ID: 55531713700; Researcher ID: L-4594-2014; e-mail: info@rniito.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Научная статья

## Разработка состава, технологии и определение показателей качества пленок лекарственных с эторикоксибом

Е.А. Климкина, Ю.Ю. Жидкова, А.А. Ковалева, И.В. Гармашова, О.А. Ватанская

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2030 г., разработка новых отечественных лекарственных препаратов является одной из актуальных задач по обеспечению устойчивого социально-экономического развития Российской Федерации. В связи с этим нами были разработаны состав и технология лекарственного препарата в форме пленок, диспергируемых в полости рта, с нестероидным противовоспалительным средством селективного действия — эторикоксибом. Выбор именно такой формы препарата обусловлен ее несомненными преимуществами перед другими, а именно высокая биодоступность, отсутствие необходимости запивать пленки водой и глотать, предупреждение развития нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Целью исследования явилась проверка соответствия изготовленных модельных образцов пленок с эторикоксибом требованиям Государственной фармакопеи действующего издания. В статье представлены данные по разработке оптимального состава пленок и способу подбора концентрации консерванта, технология получения пленок, а также описаны процессы и результаты испытаний, проводимых для оценки качества пленок по некоторым регламентируемым показателям в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки», таким как описание, размеры пленки, кислотность раствора, однородность массы, микробиологическая чистота.

Результаты проведенной научной работы показали, что разработанный лекарственный препарат с эторикоксибом удовлетворяет требованиям ОФС «Пленки» по исследуемым показателям качества.

**Ключевые слова:** купирование боли; микробиологическая чистота; оценка качества; пленка биodeградируемая; пленка лекарственная; разработка состава; эторикоксиб.

### Как цитировать

Климкина Е.А., Жидкова Ю.Ю., Ковалева А.А., Гармашова И.В., Ватанская О.А. Разработка состава, технологии и определение показателей качества пленок лекарственных с эторикоксибом // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Research Article

# Development of composition, technology and determination of quality indicators of medicinal films with etoricoxib

Ekaterina A. Klimkina, Yunna Yu. Zhidkova, Anastasiya A. Kovaleva,  
Irina V. Garmashova, Ol'ga A. Vatanskaya

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

According to the Strategy for the Development of the Pharmaceutical industry until 2030, the development of new domestic medicines is one of the urgent tasks to ensure sustainable socio-economic development of the Russian Federation. In this regard, we have developed the composition and technology of a drug in the dosage form of a "Film", dispersed in the oral cavity, with a nonsteroidal anti-inflammatory agent of selective action – etoricoxib. The choice of this dosage form is due to its advantages over other dosage forms, such as high bioavailability, no need to wash down the films with water and swallow, the prevention of the development of undesirable adverse reactions from the gastrointestinal tract.

The purpose of the study was to verify the compliance of the manufactured model samples of films with etoricoxib with the requirements of the State Pharmacopoeia of the current edition. The article presents data on the development of the optimal composition of films and the method of selecting the concentration of preservative, the technology for producing films, as well as describes the processes and results of tests conducted to assess the quality of films according to some regulated indicators in accordance with the GPA "Films", such as description, film dimensions, pH of the solution, uniformity of mass, microbiological purity.

The results of the scientific work showed that the developed drug with etoricoxib meets the requirements of the General Pharmacopoeia Monograph "Films" for the quality indicators studied.

**Keywords:** biodegradable film; etoricoxib; formulation development; medicinal film; microbiological purity; pain relief; quality assessment.

## To cite this article

Klimkina EA, Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV, Vatanskaya OA. Development of composition, technology and determination of quality indicators of medicinal films with etoricoxib. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Received: 11.11.2023

Accepted: 30.11.2023

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

研究文章

# 依托考昔药物薄膜的成分、技术和质量指标测定的开发

Ekaterina A. Klimkina, Yunna Yu. Zhidkova, Anastasiya A. Kovaleva,  
Irina V. Garmashova, Ol'ga A. Vatanskaya

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

2030年之前制药业的发展战略和开发新型国产药品是确保俄罗斯联邦社会经济可持续发展的紧迫任务之一。为此，我们开发了一种药物配方和技术，以薄膜的形式分散在口腔中，其中含有一种具有选择性作用的非甾体抗炎剂——依托考昔。之所以选择这种特殊形式的药物，是因为它与其他药物相比具有毋庸置疑的优势，即生物利用度高、无需饮水和吞咽薄膜、可防止胃肠道产生不良反应。本研究的目的是验证依托考昔薄膜样品的生产是否符合现行版《国家药典》的要求。本文介绍了薄膜最佳成分的开发数据、防腐剂浓度的选择方法、薄膜生产技术，并描述了根据OFS. 1. 4. 1. 0035“薄膜”的一些规定指标对薄膜质量进行评估的过程和测试结果，如描述、薄膜尺寸、溶液酸度、质量均匀性、微生物纯度。所进行的科研工作的结果表明，所开发的依托考昔药物产品在研究的质量指标方面符合OFS“薄膜”的要求。

**关键词：**疼痛治疗；微生物纯度；质量评估；可生物降解薄膜；药物薄膜；制剂开发；依托考昔。

## To cite this article

Klimkina EA, Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV, Vatanskaya OA. 依托考昔药物薄膜的成分、技术和质量指标测定的开发. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

收到: 11.11.2023

接受: 30.11.2023

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире существует огромное разнообразие лекарственных препаратов с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием, но, несмотря на это, нестероидные противовоспалительные средства остаются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов. Фармако-экономический анализ российского и зарубежного фармацевтических рынков показывает, что уже длительное время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) сохраняют одну из лидирующих позиций. Это обусловлено как широким назначением НПВП врачами всех специальностей, так и доступностью лекарственных препаратов данной группы для пациентов в связи с безрецептурным отпуском большинства из них в ряде стран, включая Россию [1].

Длительное лечение НПВП эффективно снижает симптомы воспаления и купирует болевой синдром при различных патологиях, однако может провоцировать гастроинтестинальные осложнения — от дискомфорта в эпигастриальной области до жизнеугрожающих состояний, среди которых язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечения, перфорации [2].

Лекарственные препараты в форме пленок обладают высокой биодоступностью за счет диспергирования в полости рта. Это позволяет ускорить время наступления терапевтического эффекта, решить проблему нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ за счет непосредственного попадания действующего вещества в системный кровоток; кроме того, применение пленок удобно для пациентов, имеющих проблемы с глотанием (аллергический отек, рвота) [3].

Эторикоксиб является современным нестероидным противовоспалительным средством, высокоселективным ингибитором циклооксигеназы-2. Он характеризуется быстрым и выраженным анальгетическим действием, высоким противовоспалительным потенциалом и способностью влиять на развитие центральной сенситизации — одного из центральных механизмов формирования хронической боли. Безопасность и лечебный потенциал эторикоксиба прошли проверку в многочисленных масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях. Он зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования острой и хронической боли, острого подагрического артрита, а также для лечения ревматоидного артрита [4].

*Цель исследования* — разработка лекарственного препарата в форме пленок, содержащего в качестве активной фармацевтической субстанции эторикоксиб, с целью обеспечения длительного и качественного анальгезирующего и противовоспалительного действия.

В ходе научного исследования нами разработаны оптимальный состав пленок лекарственных с эторикоксибом,

технология получения и проведены испытания пленок по некоторым регламентируемым показателям качества в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» [5].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования явились следующие субстанции: эторикоксиб (производитель Alembic Pharmaceuticals Ltd., Индия, серийный номер 2102010991), желатин (ФС.2.1.0099.18), декстроза (ФС.2.1.0092.18), какао порошок (ГОСТ 108-2014), глицерол (ФС.2.2.0006.15), натрия бензоат (ФС.2.1.0516), вода очищенная (ФС.2.2.0020).

Для проведения стандартизации пленок использовали следующее оборудование: микрометр механический, весы аналитические ГОСМЕТР ВЛ-224В, pH-метр лабораторный А4100, иономер универсальный ЭВ-74.

Исследование качества разработанных пленок с эторикоксибом проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» по следующим показателям: описание, размеры пленки, pH раствора, однородность массы, микробиологическая чистота.

Описание пленок с эторикоксибом оценивали по органолептическим показателям. Геометрические размеры пленок с эторикоксибом определяли путем измерения микрометром.

Испытание раствора на pH проводили потенциометрическим методом в соответствии с ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». Для приготовления испытуемого раствора пленку растворяли в 10 мл воды очищенной, отфильтровывали. Фильтрат представлял собой прозрачную жидкость с желтоватым оттенком.

Измерение показателя «однородность массы» проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Для исследования было отобрано 20 пленок, которые взвешивали с точностью до 0,001 г. Из полученных результатов рассчитывали среднюю массу и определяли норму допустимого отклонения (НДО).

Определение микробиологической чистоты пленок с эторикоксибом проводили в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Для проведения испытания был использован чашечный агаровый метод. Для культивирования микроорганизмов в качестве питательных сред использовали: ГМФ-агар — для контроля загрязненности общего микробного числа; агар Сабура с глюкозой — для контроля дрожжевых и плесневых грибов; питательная среда № 8 — для контроля микробной загрязненности *Escherichia coli*. Посев производили глубинным методом. В стерильную чашку Петри вносили 1 мл испытуемого образца, приготовленного для анализа. Добавляли 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры 42 °С стерильной агаризованной питательной среды и перемешивали. После застывания агара чашки переворачивали и инкубировали посевы в течение 5 сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ранее проведенных исследований нами был подобран оптимальный состав пленок лекарственных с эторикоксибом: эторикоксиба — 2,14 %; желатина — 7,14; глицерола — 10; какао порошка — 4,29; декстрозы — 2,86; натрия бензоата — 1,5; воды очищенной — 71,43 %.

Критериями для выбора оптимального состава пленок с эторикоксибом являлись: способность основы качественно образовывать полимерную пленку, внешний вид, легкость отделения от подложки, целостность и однородность пленки.

Пленки с эторикоксибом указанного состава полностью удовлетворяли заданным параметрам. Полученные модельные образцы образовывали однородную массу, легко и целостно отделялись от подложки, а также имели соответствующий внешний вид.

Технология получения пленок с эторикоксибом заключалась в приготовлении суспензионной смеси, состоящей из активной фармацевтической субстанции — эторикоксиба и вспомогательных веществ, обуславливающих органолептические свойства пленки. Далее смесь вводили в полимер, гомогенизировали, выливали на подложку и оставляли сушиться.

На следующем этапе наших исследований была проведена стандартизация пленок с эторикоксибом в соответствии ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» по следующим показателям: описание, размеры пленки, pH раствора, однородность массы, микробиологическая чистота [4].

**Описание.** Внешний вид пленок с эторикоксибом оценивали визуально. Они представляли собой эластичные гладкие пластинки прямоугольной формы коричневого цвета с характерным запахом какао.

**Размеры пленки.** Геометрические размеры (длину, ширину, толщину) модельных образцов пленок с эторикоксибом измеряли при помощи микрометра. При этом длина пленки составила  $23 \pm 0,2$  мм, ширина  $19 \pm 0,1$ , толщина  $0,2 \pm 0,1$  мм.

**pH раствора.** Для получения достоверного показателя определяли pH раствора 9 пленок. Результаты измерения pH опытных образцов представлены в таблице.

Результаты анализа данных, представленных в таблице, показывают, что среднее значение величины pH раствора составило 5,490, что свидетельствует о слабокислой

среде пленок с эторикоксибом. Референтные значения pH слюны человека варьируют в диапазоне 6,4–7,4. Таким образом, можно сделать вывод о допустимости энтерального (в частности, сублингвального) применения разработанного нами препарата.

**Однородность массы.** Для получения достоверного показателя определяли массу 20 пленок, каждую из которых взвешивали в отдельности с точностью до 0,001 г. По результатам определения однородности массы опытных образцов пленок с эторикоксибом рассчитывали среднюю массу одной пленки, которая составила 0,842 г. При этом масса пленок находилась в пределах 0,758–0,926 г и только две индивидуальные массы отклонялись от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение в 10 % ( $\pm 0,084$ ), но ни одна индивидуальная масса не отклонялась от средней массы на величину, в 2 раза превышающую установленную НДО. Таким образом, разработанные пленки лекарственные с эторикоксибом считали выдержавшими испытание по показателю «однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Микробиологическая чистота.** В качестве консерванта в состав пленок с эторикоксибом вводили натрия бензоат. Подбор его концентрации осуществляли экспериментальным путем. Для этого получили 3 опытных образца пленок, отличающихся только количественным содержанием натрия бензоата: состав № 1 содержал 3 % консерванта, состав № 2–1,5 %, состав № 3 не содержал консерванта. Испытание проводили методом сравнения интенсивности роста микроорганизмов в составах с разным содержанием консерванта. При этом в составах № 1 и 2 общее число аэробных микроорганизмов не превышало  $10^2$  КОЕ в 1 г препарата, общее число дрожжевых и плесневых грибов —  $10^1$  КОЕ в 1 г препарата и не был обнаружен рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*; в составе № 3 допустимые показатели общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов превышали рекомендуемые требования. Поскольку и состав № 1, содержащий натрия бензоат в концентрации 3 %, и состав № 2, содержащий натрия бензоат в концентрации 1,5 %, в одинаковой степени удовлетворяли требованиям Государственной фармакопеи XIV издания по показателю «микробиологическая чистота», было решено включить в состав пленок лекарственных с эторикоксибом в качестве консерванта натрия бензоат в концентрации 1,5 %.

**Таблица.** Результаты измерения pH опытных образцов пленок с эторикоксибом

**Table.** Results of measuring the pH of prototype films with etoricoxib

Прибор измерения	Номер опытного образца пленок с эторикоксибом/величина pH								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pH-метр А4100	5,557	5,556	5,560	5,488	5,480	5,516	5,533	5,190	5,533

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан лекарственный препарат в форме пленок, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции эторикокиб. В состав разработанных пленок кроме действующего вещества (эторикокиба) входят пленкообразующая основа (желатин и вода очищенная), пластификатор (глицерол), ароматизаторы и корректоры вкуса (какао порошок, декстроза), антимикробный консервант (натрия бензоат).

Разработанные пленки лекарственные с эторикокибом представляют собой эластичные гладкие пластинки прямоугольной формы коричневого цвета с характерным запахом какао, имеющие следующие геометрические размеры: длина  $23 \pm 0,2$  мм, ширина  $19 \pm 0,1$ , толщина  $0,2 \pm 0,1$  мм.

Среднее значение величины pH раствора пленок с эторикокибом — 5,490, что свидетельствует о допустимости их энтерального (сублингвального) применения.

Определена достаточная для поддержания требуемого уровня микробиологической чистоты концентрация антимикробного консерванта — 1,5 % натрия бензоата.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований // Трудный пациент. 2019. Т. 17, № 10. С. 31–34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
2. Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // Врач. 2018. Т. 29, № 5. С. 17–23. doi: 10.29296/25877305-2018-05-04
3. Жидкова Ю.Ю., Ковалева А.А., Гармашова И.В. Определение показателей качества пленок лекарственных с НПВС селективного действия. В кн.: Сборник материалов XII еже-

## REFERENCES

1. Lesnaya OA, Rusanova EI, Prokofieva EB, Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from recent studies. *Difficult patient*. 2019;17(10):31–34. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
2. Khudarova A, Osadchuk M. NSAID-gastropath: prediction the course and outcomes. *Doctor*. 2018;29(5):17–23. doi: 10.29296/25877305-2018-05-04
3. Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV. Determination of quality indicators of medicinal films with selective NSAIDs. In: *Collection of materials of the XII annual interuniversity interregional*

## ОБ АВТОРАХ

\***Екатерина Александровна Климкина**, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармазии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 37АИ; ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619; Author ID: 216176; e-mail: eamir@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Таким образом, авторами научной работы теоретически и экспериментально обоснованы оптимальный состав, технология получения и проведены испытания пленок лекарственных с эторикокибом по некоторым регламентируемым показателям качества в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки».

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

- годной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации — Ильинские чтения». СПб.: Изд-во ВМедА им. С.М. Кирова; 2023. С. 48–51.
4. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикокиба в клинической практике // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 1. С. 108–117. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
  5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание [интернет]. Дата обращения: 23.10.2023 г. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

*scientific conference "Topical issues of the development of Russian pharmacy — Ilyinsky readings". Saint Petersburg: Publishing House of the Military medical academy named S.M. Kirov; 2023. P. 48–51. (In Russ.)*

4. Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108–117. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition [Internet]. [Cited 23.10.2023.] Available from: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

## AUTHORS' INFO

\***Ekaterina A. Klimkina**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals), Associate Professor of the Pharmacy Department; address: 37AI, Academician Lebedev street, Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619; Author ID: 216176; e-mail: eamir@yandex.ru



## ОБ АВТОРАХ

**Юнна Юрьевна Жидкова**, канд. фармацевт. наук, старший преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0003-0151-6626; eLibrary SPIN: 7648-8460; Author ID: 888698; e-mail: unno4ka@yandex.ru

**Анастасия Александровна Ковалева**, студентка факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов; ORCID: 0000-0002-9726-0946; eLibrary SPIN: 2966-4221; e-mail: kovaleva.a.al@mail.ru

**Ирина Викторовна Гармашова**, канд. биол. наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0003-2783-3785; eLibrary SPIN: 5310-6746; Author ID: 1005581; e-mail: ivgarmashova@gmail.com

**Ольга Алексеевна Ватанская**, канд. фармацевт. наук, преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0002-9125-8757; eLibrary SPIN: 3230-6074; Author ID: 1003322; e-mail: olvat@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Yunna Yu. Zhidkova**, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), Senior Lecturer of the Pharmacy Department; ORCID: 0000-0003-0151-6626; eLibrary SPIN: 7648-8460; Author ID: 888698; e-mail: unno4ka@yandex.ru

**Anastasia A. Kovaleva**, MD, student of the Faculty of training and improvement of civilian medical (pharmaceutical) specialists; ORCID: 0000-0002-9726-0946; eLibrary SPIN: 2966-4221; e-mail: kovaleva.a.al@mail.ru

**Irina V. Garmashova**, MD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Lecturer of the Pharmacy Department; ORCID: 0000-0003-2783-3785; eLibrary SPIN: 5310-6746; Author ID: 1005581; e-mail: ivgarmashova@gmail.com

**Ol'ga A. Vatanskaya**, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), lecturer of the Department of Pharmacy; ORCID: 0000-0002-9125-8757; eLibrary SPIN: 3230-6074; Author ID: 1003322; e-mail: olvat@mail.ru

УДК 355.337.8 : 355.511.512

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>

Научная статья

# Показатели групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России (2010–2022 гг.)

И.К. Солдатов<sup>1</sup>, В.И. Евдокимов<sup>1, 2</sup>, В.Г. Арсентьев<sup>1</sup>, Р.Г. Макиев<sup>1</sup>, В.Ю. Головинова<sup>3</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Ростовский государственный медицинский университет, военный учебный центр, Ростов-на-Дону, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** В настоящее время в России функционируют 33 общеобразовательные организации Минобороны России с общей штатной численностью около 18 тыс. воспитанников, обучающихся с круглосуточным пребыванием.

**Цель** — оценить динамику состояния здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России за 12 лет — с 2010/2011 по 2021/2022 учебный год.

**Материал и методы.** Изучили отчеты по форме 13К/МЕД, подготовленные сотрудниками общеобразовательных организаций Минобороны России, рассчитали динамику уровня оценок состояния здоровья воспитанников. В статье представлены средние арифметические величины и их ошибки, развитие групп здоровья оценили при помощи анализа динамических рядов, для чего использовали полиномиальный ряд второго порядка.

**Результаты.** В общеобразовательных организациях воспитанников с I группой здоровья было  $25,3 \pm 0,9$  %, со II —  $60,7 \pm 0,6$  %, с III группой —  $14,0 \pm 1,2$  %. В последние годы отмечается тенденция увеличения числа воспитанников с I и II группами здоровья и уменьшения — с III группой. Эти результаты свидетельствовали о правильно организованном учебно-воспитательном процессе и оптимизации медицинского сопровождения учащихся. Наиболее положительная динамика состояния здоровья отмечалась у воспитанников в возрасте 10–12 лет, менее выраженная — у воспитанников в возрасте 16–18 лет.

**Заключение.** В некоторых общеобразовательных организациях Минобороны России изученного периода отмечались не вполне благоприятные тенденции организации медицинского сопровождения воспитанников, что нацеливает на более персонализированную работу с обучаемыми.

**Ключевые слова:** группа здоровья; дети; диспансеризация; кадет; Минобороны России; подросток; суворовец.

## Как цитировать

Солдатов И.К., Евдокимов В.И., Арсентьев В.Г., Макиев Р.Г., Головинова В.Ю. Показатели групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России (2010–2022 гг.) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 41–48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>  
Research Article

# Indicators of health groups of pupils of general education organizations of the Russian Ministry of Defense (2010–2022)

Ivan K. Soldatov<sup>1</sup>, Vladimir I. Evdokimov<sup>1, 2</sup>, Vadim G. Arsentiev<sup>1</sup>,  
Ruslan G. Makiev<sup>1</sup>, Veronika Yu. Golovinova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Rostov State Medical University, Military Training Center, Rostov-on-Don, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Currently, there are 33 educational organizations of the Russian Ministry of Defense in Russia with a total staff of about 18 thousand students studying around the clock

**AIM:** to assess the dynamics of the health status of students in educational institutions of the Russian Ministry of Defense for 12 years from 2010/2011 to 2021/2022 academic year.

**MATERIALS AND METHODS:** We studied reports on Form 13K/МЕД, prepared by employees of educational organizations of the Russian Ministry of Defense, and calculated the dynamics of the level of assessments of the health status of students. The article presents arithmetic averages and their errors; the development of health groups was assessed using time series analysis, for which a second-order polynomial series was used.

**RESULTS:** In general educational institutions, there were  $25.3 \pm 0.9\%$  of pupils with health group I,  $60.7 \pm 0.6\%$  with group II, and  $14.0 \pm 1.2\%$  with group III. In recent years, there has been a tendency to increase the number of pupils with health groups I and II and decrease with group III. These results indicated a properly organized educational process and optimization of medical support for students. The most positive dynamics of health status were observed in pupils aged 10–12 years, less pronounced — in pupils aged 16–18 years.

**CONCLUSIONS:** In some educational organizations of the Russian Ministry of Defense during the period studied, there were not entirely favorable trends in the organization of medical support for students, which aims at more personalized work with students.

**Keywords:** cadet; children; health group; medical examination; pupil; Russian Ministry of Defense; teenager.

## To cite this article

Soldatov IK, Evdokimov VI, Arsentiev VG, Makiev RG, Golovinova VYu. Indicators of health groups of pupils of general education organizations of the Russian Ministry of Defense (2010–2022). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>

Received: 11.11.2023

Accepted: 28.11.2023

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>

研究文章

# 俄罗斯国防部普通教育机构学生健康群体指标 (2010–2022年)

Ivan K. Soldatov<sup>1</sup>, Vladimir I. Evdokimov<sup>1, 2</sup>, Vadim G. Arsentiev<sup>1</sup>,  
Ruslan G. Makiev<sup>1</sup>, Veronika Yu. Golovinova<sup>3</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Rostov State Medical University, Military Training Center, Rostov-on-Don, Russia

## 简评

**现实意义。**目前，俄罗斯国防部共有33个普通教育机构，总计约18 000名学生全天候在校学习。

本研究旨在评估俄罗斯国防部普通教育机构学生从2010/2011学年到2021/2022学年12年间的健康状况动态。

**材料和方法。**我们研究了由俄罗斯国防部普通教育机构员工编制的表格13/KMED报告，并计算了学生健康状况评估水平的动态变化。本文介绍了算术平均值及其误差；通过分析动态数列评估了健康组的发展状况，为此使用了二阶多项式数列。

**结果。**在普通教育机构中， $25.3 \pm 0.9\%$ 的学生属于健康状况I组， $60.7 \pm 0.6\%$ 属于健康状况II组， $14.0 \pm 1.2\%$ 属于健康状况III组。近年来，健康状况I组和健康状况II组的学生人数呈上升趋势，健康状况III组的学生人数呈下降趋势。这些结果证明，教育过程组织得当，对学生的医疗支持也得到了优化。10–12岁学生的健康状况最为积极，16–18岁学生的健康状况则不太乐观。

**结论。**在研究期间，注意到俄罗斯联邦国防部的一些普通教育机构在组织学生医疗支持方面出现了不太有利的趋势，这表明需要与学生进行更加个性化的工作。

**关键词：**健康组；儿童；体检；学员；俄罗斯国防部；青少年；苏沃罗韦茨军校。

## To cite this article

Soldatov IK, Evdokimov VI, Arsentiev VG, Makiev RG, Golovinova VYu. 俄罗斯国防部普通教育机构学生健康群体指标（2010–2022年）. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623206>

收到: 11.11.2023

接受: 28.11.2023

发布日期: 29.03.2024



## АКТУАЛЬНОСТЬ

На основании нормативных документов в общеобразовательных организациях Министерства обороны России выделяют следующие группы здоровья воспитанников:

I — здоровые с нормальными развитием и уровнем основных функций;

II — имеющие функциональные или морфологические отклонения после острых заболеваний, часто болеющие (гипертрофия небных миндалин 1–2 степени, искривление носовой перегородки без нарушения функции внешнего дыхания, нарушение осанки, уплощенная стопа, миопия, гиперметропия слабой степени, умеренная вегетативная лабильность пубертатного генеза, функциональный систолический шум и др.);

III — больные хроническими заболеваниями в состоянии компенсации с сохранением функциональных возможностей организма, в том числе анемия, ожирение, недостаточное питание, вегетососудистая дистония, гипотония, задержка физического и (или) полового развития, плоскостопие, сколиоз, варикозное расширение вен семенного канатика и др.<sup>1</sup>

Поиск, проведенный в Российском индексе научного цитирования<sup>2</sup>, выявил 152 отклика на отечественные научные статьи, содержащие медико-биологические аспекты жизнедеятельности воспитанников (суворовцев и кадетов) и опубликованные с 2005 по 2022 г. Публикации условно разделили на отражающие состояние здоровья, в том числе функциональные резервы организма, и заболеваемость, физическое развитие и физическую подготовленность, качество жизни и социально-психологические особенности личности воспитанников.

Детерминантами здоровья воспитанников суворовских училищ, кадетских классов и корпусов Минобробразования и Минобороны России, других министерств и ведомств, в которых обучаются более 200 тыс. человек, являются генетическая предрасположенность, индивидуальные особенности личности и круглосуточное пребывание на территории образовательной организации, формирующие образ жизни, характер питания, социальные взаимоотношения, физическое и психофизиологическое развитие. Среди детерминант негативного влияния образовательного процесса основными были превышение дневной и недельной учебных и интеллектуальных нагрузок, сокращение длительности перемен между

уроками и факультативными занятиями, среди факторов питания — дефицит микронутриентов, особенно витаминов С, В<sub>2</sub>, А, кальция, фосфора, магния и избыток макронутриентов (жиров и углеводов), среди экологических факторов — антропогенные контаминанты (ароматические углеводороды и альдегиды, хлорсодержащие вещества и др.). И хотя содержание антропогенных контаминантов находилось в пределах допустимого уровня, при сочетанном воздействии с другими факторами они формировали риск-индуцированное воздействие на здоровье обучаемых [1].

Как правило, в публикациях результаты оценки состояния здоровья воспитанников суворовских училищ и кадетских корпусов сравнивались с данными учащихся аналогичного возраста общеобразовательных школ региона. Например, серию статей по результатам изучения состояния здоровья, физического развития, неспецифической резистентности и функционального состояния организма кадетов при поступлении и через 5 лет обучения выполнены в Казачьем кадетском корпусе им. атамана И.А. Бирюкова (Астраханская обл.) сотрудниками Астраханской государственной медицинской академии [2–5].

Состояние здоровья воспитанников Самарского кадетского корпуса представлено в статье Е.А. Балашовой, Л.И. Мазур и И.Л. Шадринной; Омского — И.А. Ашвица; Тверского суворовского военного училища — Л.А. Балашовой, Н.В. Карасевой и И.А. Жмакина; неуказанного кадетского корпуса — Е.А. Жилиной, В.Н. Шестаковой, В.А. Доскина [6–9].

Уместно указать на различия в абсолютных показателях в группах здоровья воспитанников суворовских училищ и кадетских корпусов, и в то же время эти исследования показали правильную организацию учебного процесса, благотворное влияние распорядка дня, рационального питания и воспитания на здоровье кадетов по сравнению с учащимися общеобразовательных школ.

Исследования по оценке состояния здоровья воспитанников за длительный период не найдены.

*Цель исследования* — оценить динамику групп состояния здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России за 12 лет — с 2010/2011 по 2021/2022 учебный год.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в России функционируют 33 общеобразовательные организации Минобороны России с общей штатной численностью около 18 тыс. воспитанников, обучающихся с круглосуточным пребыванием.

Изучили отчеты по форме 13К/МЕД, подготовленные сотрудниками общеобразовательных организаций Минобороны России с 2010/2011 по 2021/2022 учебный год.

Рассчитали уровни в процентах оценок здоровья в целом по общеобразовательным организациям и в возрастных группах воспитанников: 10–12 лет (31,1 %),

<sup>1</sup> Об утверждении Типового положения о медицинском обеспечении обучающихся президентских кадетских, суворовских военных, Нахимовского военно-морского, Московского военно-музыкального училищ, кадетских (морских кадетских) корпусов Министерства обороны Российской Федерации: приказ Минобороны России от 09.10.2012 № 3100; О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них: указания начальника Главного военно-медицинского управления Минобороны России от 15.04.2013 г. № 161/2/721.

<sup>2</sup> <https://elibrary.ru/>

13–15 (43,9 %) и 16–18 (25 %) лет. В структуре они составили 31,1 %, 46,9 и 25 %.

Данные проверили на нормальность распределения признаков. В статье представлены средние арифметические величины и их ошибки ( $M \pm m$ ). Развитие показателей проверили при помощи анализа динамических рядов и расчета полиномиального тренда 2-го порядка [10]. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) показывал объективность полиномиальной кривой. Чем больше был  $R^2$  (максимально 1,0), тем более кривая приближалась к реальному распределению данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднегодовые доли групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России с 2010/2011 по 2021/2022 учебный год представлены в табл. 1.

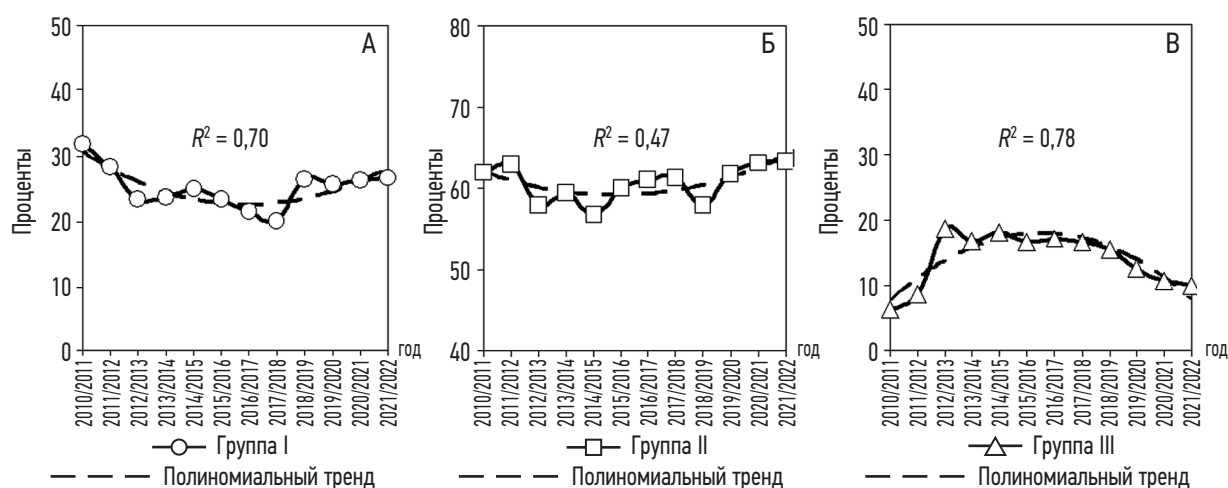
В общей популяции воспитанников с I группой здоровья было  $25,3 \pm 0,9$  %, со II —  $60,7 \pm 0,6$  %, с III группой —  $14,0 \pm 1,2$  %. Полиномиальные тренды при значимых коэффициентах детерминации в динамике воспитанников с I (рис. 1, А) и II группой (рис. 1, Б) напоминали U-кривые с тенденцией увеличения в последний период обучения, с III группой здоровья (рис. 1, В) — инвертированную U-кривую с максимальными показателями в 2012/2013–2017/2018 г. и уменьшением данных в последние годы наблюдения.

Если в 2010/2011 г. доля воспитанников с I группой здоровья составляла 31,8 %, то в 2021/2022 г. их стало 26,7 % — уменьшение на 4,9 %. Безусловно, это общий показатель, но он предполагает целенаправленное изучение показателей в каждой общеобразовательной организации Минобороны России и может свидетельствовать, что в разные годы там отмечались не вполне благоприятные тенденции в организации медицинского сопровождения воспитанников.

**Таблица 1.** Среднегодовые доли групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России, %

**Table 1.** Average annual shares of health groups of pupils of general education organizations of the Russian Ministry of Defense, %

Группа здоровья	Возраст, лет	Учебный год												$M \pm m$
		2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	
I	Общий	31,8	28,4	23,4	23,8	25,1	23,4	21,7	21,2	26,6	25,7	26,3	26,7	$25,3 \pm 0,9$
	10–12	24,6	27,1	26,0	28,8	30,4	29,4	29,7	25,6	33,2	29,3	33,5	32,5	$29,2 \pm 0,9$
	13–15	29,7	24,9	19,4	20,6	21,8	20,0	18,4	20,5	23,6	23,0	22,4	23,0	$22,3 \pm 0,9$
	16–18	39,4	39,1	26,5	23,3	24,2	22,2	18,4	15,7	23,5	25,6	24,6	25,9	$25,7 \pm 2,0$
II	Общий	62,0	63,0	57,9	59,4	56,8	60,0	61,1	61,4	57,9	61,8	63,1	63,3	$60,7 \pm 0,6$
	10–12	72,6	65,1	61,4	60,8	57,6	57,8	60,7	61,0	56,9	64,2	61,5	63,5	$61,9 \pm 1,2$
	13–15	65,7	66,4	56,0	56,6	54,8	61,4	62,9	61,1	59,5	62,4	66,4	65,9	$61,6 \pm 1,2$
	16–18	49,9	50,9	56,5	62,7	59,7	60,3	57,8	62,6	56,7	57,8	59,1	59,0	$57,7 \pm 1,1$
III	Общий	6,2	8,6	18,6	16,9	18,1	16,6	17,2	17,4	15,5	12,5	10,6	10,0	$14,0 \pm 1,2$
	10–12	2,8	7,8	12,6	10,4	12,0	12,8	9,6	13,4	9,9	6,5	5,0	4,0	$8,9 \pm 1,1$
	13–15	4,6	8,7	24,6	22,8	23,3	18,7	18,8	18,3	16,9	14,6	11,2	11,1	$16,1 \pm 1,8$
	16–18	10,7	10,0	17,1	14,0	16,1	17,5	23,8	21,7	19,8	16,6	16,4	15,1	$16,6 \pm 1,2$



**Рис. 1.** Динамика групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России

**Fig. 1.** Dynamics of health groups of pupils of general education organizations of the Russian Ministry of Defense

В то же время отмечается явно положительное влияние учебно-воспитательного процесса на воспитанников со II и III группами здоровья. Доля воспитанников со II группой по сравнению с 2010/2011 г. незначительно возросла (на 1,3 %), а с III группой уменьшилась (на 3,8 %).

Конгруэнтность кривых динамики показателей здоровья воспитанников с I и II группами — незначимая ( $r = 0,326$ ;  $p > 0,05$ ), а с III группой — сильная, статистически достоверная и отрицательная ( $r = -0,869$ ;  $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о тенденциях влияния на оптимизацию их здоровья разнонаправленных факторов. Предполагая, что организация учебно-воспитательного процесса в общеобразовательных организациях Минобороны России для всех воспитанников была практически одинаковой, вероятно, имеют значения другие факторы, например возраст воспитанников.

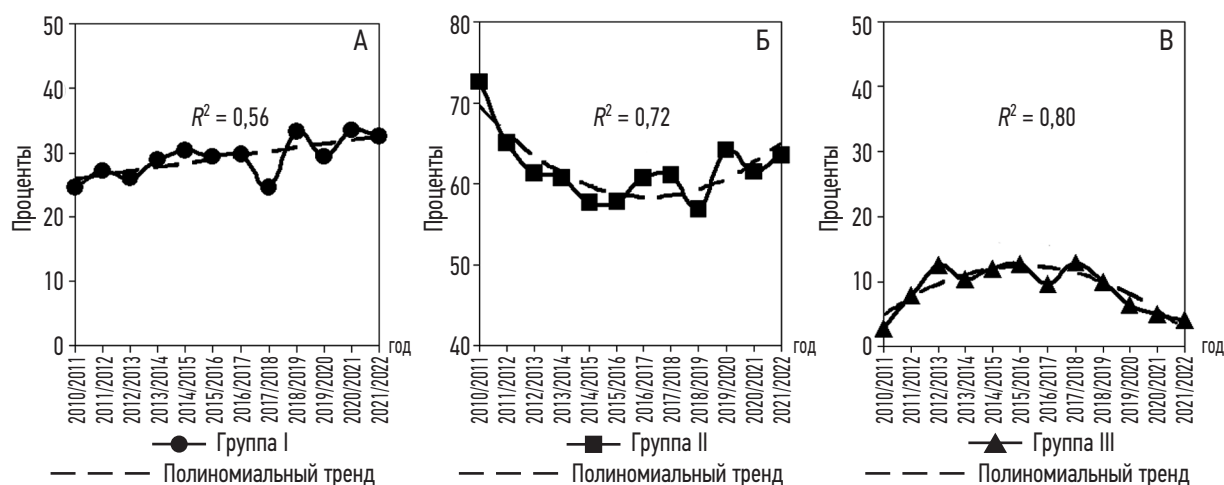
В табл. 2 представлены уровни групп здоровья в возрастных когортах воспитанников. Учащихся с I группой здоровья в возрасте 10–12 лет было статистически достоверно больше, чем в возрасте 13–15 лет ( $p < 0,001$ ). Среди воспитанников в возрасте 16–18 лет было статистически достоверно меньше подростков со II группой и больше с III группой здоровья, чем среди учащихся в возрасте 10–12 и 13–15 лет (см. табл. 2). Этот феномен заслуживает дополнительного исследования.

Полиномиальные тренды при значимых коэффициентах детерминации в динамике воспитанников в возрасте 10–12 лет с I группой показывают увеличение данных (рис. 2, А), со II группой (рис. 2, Б) — U-кривую с тенденцией роста в последний период наблюдения, с III группой (см. рис. 2, В) здоровья — инвертированную U-кривую с максимальными показателями в 2012/2013–2017/2018 г. и уменьшением показателей в последние годы наблюдения. Можно полагать, что представленные показатели демонстрируют определенную оптимизацию состояния здоровья воспитанников в возрасте 10–12 лет в период обучения. Например, в 2010/2011 г. уровень воспитанников этого возраста с I группой здоровья был 24,6 %, в 2021/2022 г. стал 32,5 %, увеличение на 7,9 %, при уменьшении учащихся со II группой — 72,6 и 63,5 % соответственно (на 9,1 %) и увеличение с III группой — 2,8 и 4 % соответственно (на 1,2 %). Вероятно, новые условия жизни и учебно-воспитательного процесса в образовательных организациях Минобороны России оказали благотворное влияние на процесс адаптации организма воспитанников младшей возрастной когорты. Однако у 4 % учащихся этого возраста отмечено перенапряжение и, возможно, истощение функциональных резервов, что требует персонализированного подхода в медико-психологическом сопровождении воспитанников.

**Таблица 2.** Группы здоровья в возрастных когортах воспитанников

**Table 2.** Health groups in age cohorts of pupils

Возраст воспитанников, лет	Группа здоровья, %		
	I	II	III
10–12 (1)	29,2 ± 0,9	61,9 ± 1,2	8,9 ± 1,1
13–15 (2)	22,3 ± 0,9	61,6 ± 1,2	16,1 ± 1,8
16–18 (3)	25,7 ± 2,0	57,7 ± 1,1	16,6 ± 1,2
Достоверность	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$



**Рис. 2.** Динамика групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России в возрасте 10–12 лет  
**Fig. 2.** Dynamics of health groups of pupils aged 10–12 years educational organizations of the Russian Ministry of Defense

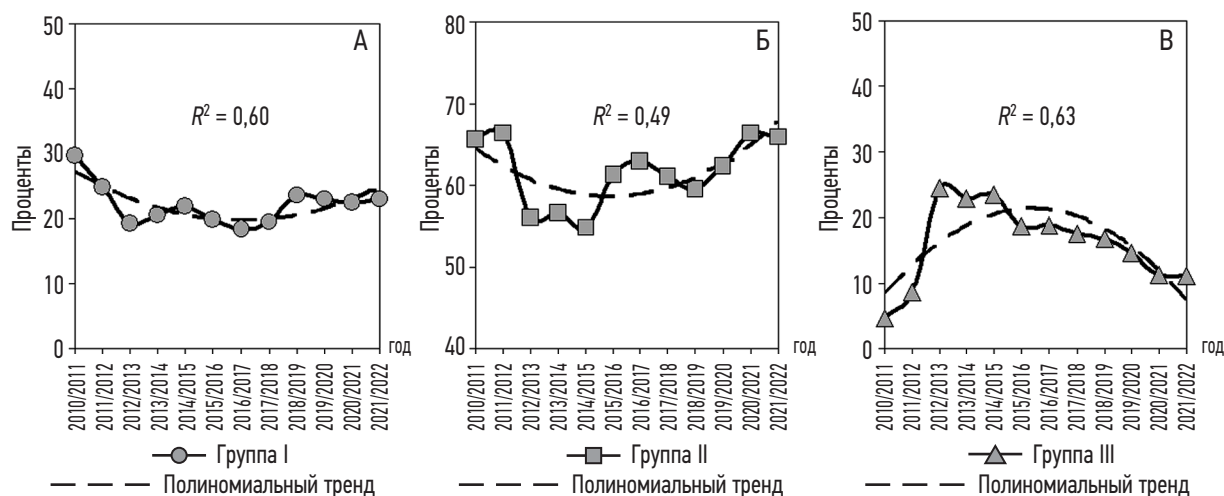
Полиномиальные тренды при значимых коэффициентах детерминации в динамике воспитанников с I (рис. 3, А) и II (рис. 3, Б) группами здоровья в возрасте 13–15 лет показывают U-кривую с ростом показателей в последний период наблюдения, с III группой здоровья (рис. 3, В) — инвертированную U-кривую с максимальными показателями в 2012/2013–2014/2015 г. и уменьшением доли в последние годы наблюдения.

В связи с тем что эта возрастная когорта преобладала среди всех воспитанников, развитие их оценок состояния здоровья напоминало общую динамику здоровья во всех общеобразовательных организациях Минобороны России (рис. 1).

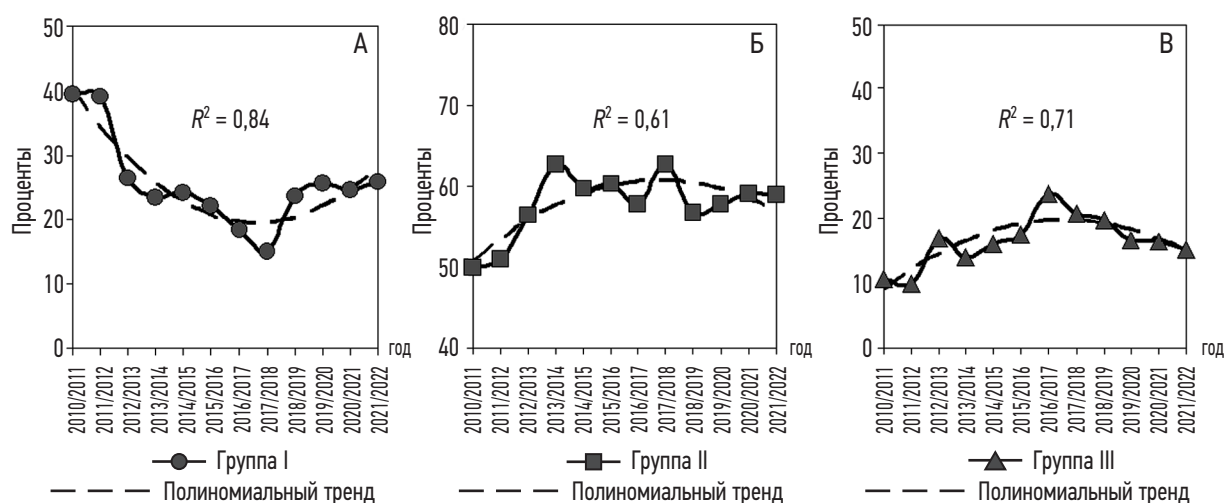
В 2010/2011 г. воспитанников этого возраста с I группой здоровья было 29,7 %, в 2021/2022 г. стало 23 %, уменьшение на 7,7 %; со II группой здоровья — 65,7 и 65,9 % соответственно, увеличение на 0,2 %; с III группой здоровья — 10,7 и 15,1 % соответственно, увеличение на 4,4 %.

Полиномиальный тренд при высоком коэффициенте детерминации в динамике воспитанников в возрасте 16–18 лет с I группой здоровья (рис. 4, А) показывает U-кривую с минимальными данными в 2016/2017–2017/2018 г. и ростом показателей в последний период наблюдения. Полиномиальные тренды динамики воспитанников со II (рис. 4, Б) и III группой здоровья (рис. 4, В) — инвертированную U-кривую и увеличением показателей в последние годы наблюдения.

В 2010/2011 г. воспитанников этого возраста с I группой здоровья было 34,9 %, в 2021/2022 г. стало 25,9 %, уменьшение на 9 %; со II — 65,7 и 65,9 % соответственно, увеличение на 0,2 %; с III группой здоровья — 10,7 и 15,1 % соответственно, увеличение на 4,4 %. Вероятно, следует провести более углубленный анализ оценок состояния здоровья этой возрастной группы в каждой общеобразовательной организации и выявить конкретные причины этого явления.



**Рис. 3.** Динамика групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России в возрасте 13–15 лет  
**Fig. 3.** Dynamics of health groups of pupils aged 13–15 years of educational organizations of the Russian Ministry of Defense



**Рис. 4.** Динамика групп здоровья воспитанников общеобразовательных организаций Минобороны России в возрасте 16–18 лет  
**Fig. 4.** Dynamics of health groups of pupils aged 16–18 years educational organizations of the Russian Ministry of Defense



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что в общеобразовательных организациях Минобороны России с 2010/2011 по 2021/2022 учебный год воспитанников с I группой здоровья было  $25,3 \pm 0,9$  %, со II —  $60,7 \pm 0,6$  %, с III группой —  $14,0 \pm 1,2$  %. В последние годы отмечается тенденция увеличения числа воспитанников с I и II группами здоровья и уменьшения с III группой. В целом эти результаты свидетельствуют о правильно организованном учебно-воспитательном процессе и оптимизации медицинского сопровождения учащихся.

Наиболее оптимальная динамика состояния здоровья отмечалась у воспитанников в возрасте 10–12 лет, среди них больше всего оказалось лиц с I и II группами здоровья —  $29,2 \pm 0,9$  и  $61,9 \pm 1,2$  % соответственно и меньше с III группой —  $8,9 \pm 1,1$  %. В последний период наблюдения у них отмечалось увеличение доли I и II групп здоровья и уменьшение III группы.

Менее выраженные показатели оценок здоровья оказались у воспитанников в возрасте 16–18 лет. Доля воспитанников этого возраста с I группой здоровья составила  $25,7 \pm 2,0$  %; со II —  $57,7 \pm 1,1$  %; с III группой —  $16,6 \pm 1,2$  %. С предшествующими годами в этой группе выявлено уменьшение доли лиц с I группой здоровья и увеличение с III группой.

В некоторых общеобразовательных организациях Минобороны России в изученный период отмечались не вполне благоприятные тенденции в организации медицинского сопровождения воспитанников, что нацеливает

на более персонифицированную работу с обучаемыми. К сожалению, отмечаются ошибки при заполнении форм медицинского учета и отчетности, что может исказить объективность представления результатов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: И.К. Солдатов — сбор и обработка первичных данных, редактирование окончательного варианта статьи; В.И. Евдокимов — анализ результатов, подготовка иллюстративного материала, написание первого варианта статьи; В.Г. Арсентьев — методология и дизайн исследования, анализ литературных данных, редактирование текста статьи; Р.Г. Макиев — анализ результатов, редактирование окончательного варианта статьи; В.Ю. Головинова — редактирование текста статьи и обработка иллюстративных материалов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Савочкина А.А. Оценка потенциальной опасности влияния риск-индуцирующих факторов образовательного процесса и среды обитания на соматическое здоровье учащихся школ различного типа // Анализ риска здоровью. 2022. № 4. С. 72–86. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.07
2. Белякова И.С., Тарасочкина Д.С. Особенности заболеваемости кадетов Астраханской области // Chronos: мультидисциплинарные науки. 2022. Т. 6, № 2 (64). С. 4–7.
3. Илешева Д.Р., Белякова И.С., Милученкова Л.А. Динамика показателей здоровья воспитанников кадетского корпуса в процессе обучения // Chronos. 2022. Т. 7, № 9 (71). С. 7–10. EDN: ROIUZN doi: 10.52013/2658-7556-71-9-2
4. Яманова Г.А., Антонова А.А. Сравнительная характеристика физического развития учащихся кадетских и общеобразовательных учреждений // Наука молодых. 2022. Т. 10, № 4. С. 373–380. EDN: GLZDZI doi: 10.23888/HMJ2022104373-380
5. Яманова Г.А., Антонова А.А., Сагитова Г.Р., и др. Оценка физического развития кадетов Астраханской области // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 4–2 (118). С. 94–97. EDN: JEGOFF doi: 10.23670/IRJ.2022.118.4.088
6. Ашвиц И.В. О некоторых показателях состояния здоровья воспитанников учебного заведения начального военного образования (на примере Омского кадетского корпуса) // Омский научный вестник. 2006. № 9 (46). С. 301–303.
7. Балашова Е.А., Мазур Л.И., Шадрин И.Л. Состояние здоровья мальчиков-подростков, обучающихся в кадетском корпусе // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 12. С. 193–199. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-19
8. Балашова Л.А., Карасева Н.В., Жмакин И.А. Особенности оказания и некоторые результаты лечебно-профилактической деятельности в ФГКОУ «Тверское суворовское военное училище Министерства обороны» Российской Федерации // Тверской медицинский журнал. 2020. № 2. С. 132–136. EDN: HIJHNC
9. Жилина Е.А., Шестакова В.Н., Доскин В.А. Сравнительная характеристика состояния здоровья, профессиональных интересов учащихся при поступлении в кадетский корпус и педагогический лицей // Вопросы практической педиатрии. 2011. Т. 6, № 3. С. 100–102.
10. Афанасьев В.Н., Юзбашев М.М. Анализ временных рядов и прогнозирование: учебник. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Финансы и статистика, 2012. 320 с.

## REFERENCES

1. Einfeld DA, Ustinova OYu, Zaitseva NV, Savochkina AA. Assessment of the potential danger of the influence of risk-inducing factors of the educational process and living environment on the somatic health of students of various types of schools. *Health Risk Analysis*. 2022;(4):72–86. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.07
2. Belyakova IS, Tarasochkina DS. Features of morbidity among cadets of the Astrakhan region. *Chronos Journal*. 2022;6(2(64)):4–7. (In Russ.)
3. Ilesheva DR, Belyakova IS, Milyuchenkova LA. Dynamics of health indicators of students of the cadet corps during the training process. *Chronos*. 2022;7(9(71)):7–10. (In Russ.) EDN: ROIUZN doi: 10.52013/2658-7556-71-9-2
4. Yamanova GA, Antonova AA. Comparative characteristics of physical development of students of cadet schools and secondary schools. *Eruditio Juvenium*. 2022;10(4):373–380. (In Russ.) EDN: GLZDZI doi: 10.23888/HMJ2022104373-380
5. Yamanova GA, Antonova AA, Sagitova GR, et al. Evaluation of physical development of cadets astrakhan region. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal* (International research journal). 2022;(4–2(118)):94–97. (In Russ.) EDN: JEGOFF doi: 10.23670/IRJ.2022.118.4.088
6. Ashvits IV. On some indicators of the health status of students in an educational institution of primary military education (using the example of the Omsk Cadet Corps). *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2006; (9(46)):301–303. (In Russ.)
7. Balashova EA, Mazur LI, Shadrina IL. The state of health of teenage boys studying in the cadet corps. *Medical Council*. 2022;16(12):193–199. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-19
8. Balashova LA, Karaseva NV, Zhmakin IA. Features of the provision and some results of treatment and preventive activities in the Tver Suvorov Military School of the Ministry of Defense of the Russian Federation. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2020;(2):132–136. EDN: HIUHZC
9. Zhilina EA, Shestakova VN, Doskin VA. Comparative characteristics of the health status and professional interests of students upon admission to the cadet corps and pedagogical lyceum. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2011;6(3):100–102. (In Russ.)
10. Afanasyev VN, Yuzbashev MM. *Time series analysis and forecasting: textbook*. Ed. 2<sup>nd</sup>, revised and additional. Moscow: Finansy i Statistika Publ.; 2012. 320 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Иван Константинович Солдатов**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-8740-9092; eLibrary SPIN: 1503-1278; Author ID: 884724; Scopus Author ID: 57195325408; Researcher Id: A-9339-2017

**Владимир Иванович Евдокимов**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0771-2102; eLibrary SPIN: 1692-4593; AuthorID: 653770; Scopus Author ID: 57195325408; e-mail: 9334616@mail.ru

**Вадим Геннадьевич Арсентьев**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; Scopus Author ID: 57195258820; e-mail: rainman63@mail.ru

**Руслан Гайзозович Макиев**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2180-6885; eLibrary SPIN: 4703-5573; Scopus Author ID: 55608407300; ResearcherId: H-5443-2018

**Вероника Юрьевна Головинова**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-7584-4107; eLibrary SPIN: 4182-2360

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Ivan K. Soldatov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-8740-9092; eLibrary SPIN: 1503-1278; Author ID: 884724; Scopus Author ID: 57195325408; Researcher Id: A-9339-2017

**Vladimir I. Evdokimov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0771-2102; eLibrary SPIN: 1692-4593; AuthorID: 653770; Scopus Author ID: 57195325408; e-mail: 9334616@mail.ru

**Vadim G. Arsentiev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; Scopus Author ID: 57195258820; e-mail: rainman63@mail.ru

**Ruslan G. Makiev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-2180-6885; eLibrary SPIN: 4703-5573; Scopus Author ID: 55608407300; ResearcherId: H-5443-2018

**Veronika Y. Golovinova**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7584-4107; eLibrary SPIN: 4182-2360

УДК 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

Научная статья

# Структурные аспекты личностной типологии больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Н.Н. Лавинская, Ю.Л. Старенченко, О.В. Протасов, А.К. Сарсенгалиева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Российская Федерация находится на четвертом месте в мире по количеству больных сахарным диабетом, преимущественно 2-го типа. Среди причин смертности пациентов с сахарным диабетом ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания. Каждая из главных «периферических» составляющих патогенеза микро- и макроангиопатий на сегодняшний день относительно подробно изучена, в то время как центральное звено данной патологической системы остается по-прежнему недостаточно исследованным.

**Цель.** Изучение личностной типологии пациентов как одной из базовых составляющих системообразующего фактора патологической системы регуляции, господствующей в рамках грубых метаболических диссонансов сахарного диабета 2-го типа, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией.

**Материалы и методы.** Проводили анкетирование и уточняющее собеседование с профильными больными, проходящими плановый курс лечения в терапевтических клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Обследовано 148 пациентов (49 мужчин и 99 женщин), распределенных на 2 группы: 1) больные с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2-го типа (группа наблюдения); 2) больные, страдающие сердечно-сосудистой патологией без сахарного диабета 2-го типа (группа сравнения). Группа дополнительного контроля: 30 практически здоровых добровольцев. Использовали российский вариант Сокращенного многофакторного опросника личности — адаптированного и стандартизированного варианта психологического анкетного теста Mini-Mult, который представляет собой сокращенную форму Миннесотского многоаспектного личностного опросника, стандартизированного психометрического теста взрослой личности и психопатологии, а также метод цветowych выборов М. Люшера. Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета компьютерных программ Nickstormsoftware «Оскорд» (версия 1.2).

**Результаты.** Установили, что в общей совокупности больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, преобладают три основных психотипа: гипертимный, астено-невротический и эпилептоидно-возбудимый. Способность к выработке психологических адаптивных (охранительных) механизмов была главным различием между группами больных разной личностной типологии по уровню ситуационной и личностной компенсации. Наиболее благополучная клиническая ситуация, при прочих равных условиях, наблюдается у больных с гипертимным типом личности, что демонстрирует влияние психотипа на системном уровне.

**Заключение.** Выявленная структурная специфичность личностной типологии, представленная преимущественно астено-невротическим, эпилептоидно-возбудимым и гипертимным вариантами, проявляет себя тревожно-депрессивными тенденциями, ипохондрией, психастенией, гипоманией. При этом субъективные ощущения обследованной категории больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, относятся в большей степени к тревоге, чем к депрессии. Неоднородность личностной типологии доказательно обосновывает важность персонификации алгоритмов обследования и курации пациентов данного профиля, т. к. позволит учитывать особенности каждого психотипа.

**Ключевые слова:** психологический профиль; психотип; психофизиологический статус; сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистая патология; структура личности; тип личности.

## Как цитировать

Лавинская Н.Н., Старенченко Ю.Л., Протасов О.В., Сарсенгалиева А.К. Структурные аспекты личностной типологии больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

Research Article

# Structural aspects of personality typology of patients suffering from cardiovascular pathology associated with type 2 diabetes mellitus

Natalia N. Lavinskaia, Yuri L. Starenchenko, Oleg V. Protasov, Ainagul' K. Sarsengalieva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus started as a metabolic disorder, but finished as a vascular pathology, which determines the prognosis and outcomes of disease. The research of personality psychotypes of patients suffering from type 2 diabetes mellitus associated with cardiovascular pathology was undertaken in order to study one of the basic components of system-forming factor of the pathological nervous regulation system.

**MATERIALS AND METHODS:** 148 patients were examined (49 men, 99 women), divided into 2 groups: 1) patients with combined cardiovascular pathology and type 2 diabetes mellitus (monitoring group), 2) patients with cardiovascular pathology without type 2 diabetes mellitus (comparison group). Additional control group: 30 practically healthy volunteers. We conducted a questionnaire and a clarifying interview with profile patients undergoing a planned course of treatment in the therapeutic clinics. The domestic version of the psychological questionnaire test mini-mult AMPQ (Abbreviated Multifactorial Personality Questionnaire), which is an abbreviated form of MMPI, as well as "M. Lusher Color Selection Method" were used. The Nickstormsoftware computer software package "Oskord" (version 1.2) was used for statistical processing of the results.

**RESULTS:** It was found: there are three main psychotypes — asteno-neurotic, epileptoid-exitable, hyperthymic — prevail in the total population of patients suffering from type 2 diabetes mellitus associated with cardiovascular pathology. The most favorable clinical situation is observed in patients with hyperthymic personality type, what demonstrates the systemic level influence of the psychotype. The definition of the personality structure implements a personalized approach to the patient, because it allows you to take into account the characteristics of each psychotype.

**CONCLUSION:** Psychical factors affect the treatment of diabetes and concomitant pathology to the same extent as the treatment itself can affect the psychic state. Such a psychophysiological nature of interaction determines the modeling, possibly organizing role of psychotype components in the work of central link of the nervous regulation pathological system — the basis of the cardiovascular pathology associated with type 2 diabetes mellitus pathogenesis, which requires further scrupulous research, analysis and generalization.

**Keywords:** cardiovascular pathology; personality structure; personality type; psychological profile; psychophysiological status; psychotype; type 2 diabetes mellitus.

## To cite this article

Lavinskaia NN, Starenchenko YuL, Protasov OV, Sarsengalieva AK. Structural aspects of personality typology of patients suffering from cardiovascular pathology associated with type 2 diabetes mellitus. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):49–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

Received: 06.10.2023

Accepted: 04.12.2023

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

研究文章

# 与2型糖尿病相关的心血管病变患者的人格类型结构问题

Natalia N. Lavinskaia, Yuri L. Starenchenko, Oleg V. Protasov, Ainagul' K. Sarsengalieva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

**论证。**针对糖尿病（主要是2型糖尿病）患者人数而言，俄罗斯联邦位居世界第四。在糖尿病患者的死因中，心血管疾病居于首位。迄今为止，对微血管病变和大血管病变发病机制的每个主要“外围”组成部分都进行了相对详细的研究，而对这一病理系统的中心环节仍然研究不足。

**目标。**这项本研究旨在调查患者的人格类型，作为病理调节系统的主要因素之一，它在与心血管病理相关的2型糖尿病的严重代谢失调中占主导地位。

**材料与方**法。我们对在S. M. 基洛夫军事医学院治疗诊所按计划接受治疗的档案病人进行了问卷调查和澄清访谈。我们将148名患者（71名男性和77名女性）分为两组：第一组包括合并心血管病变和2型糖尿病的患者（观察组）；第二组包括心血管病变而无2型糖尿病的患者（对照组）。附加对照组：30名身体健康的志愿者。使用了俄文版简略多因素人格问卷（Mini-Mult心理问卷测试的改编标准化版本，它是明尼苏达多维人格问卷的简略形式）、成人人格和心理病理学标准化心理测试以及M. Lüscher色彩选择法。结果的统计处理使用 Nickstormsoftware Oscored 计算机软件程序（1.2 版）进行。

**结果。**研究发现，在与2型糖尿病相关的心血管病变患者中，主要有三种心理类型：亢进型、哮喘神经型和癫痫兴奋型。针对情境和个人补偿水平而言，建立心理适应（保护）机制的能力是不同人格类型患者群体之间的主要区别。在其他条件相同的情况下，亢进人格类型患者的临床状况最为有利，这表明了心理类型在系统层面的影响。

**结论。**所揭示的人格类型的结构特异性主要以哮喘神经症、癫痫兴奋型和亢进型变体为代表，表现为焦虑抑郁倾向、疑病症、精神衰弱和躁狂症。与此同时，接受检查的2型糖尿病心血管病变患者的主观感觉更多的是焦虑，而不是抑郁。人格类型的异质性证明了对具有这种特征的病人进行个性化检查和治疗算法的重要性，因为这样做可以考虑到每种心理类型的特殊性。

**关键词：**心理特征；心理类型；心理生理状态；2型糖尿病；心血管病理；人格结构；人格类型。

## To cite this article

Lavinskaia NN, Starenchenko YuL, Protasov OV, Sarsengalieva AK. 与2型糖尿病相关的心血管病变患者的人格类型结构问题. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):49–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar604265>

收到: 06.10.2023

接受: 04.12.2023

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Опережая самые неоптимистичные прогнозы, численность больных сахарным диабетом (СД) за последнее десятилетие в мире увеличилась более чем в 2 раза, перешагнув отметку в 425 млн человек. А к 2040 г. Международная диабетическая федерация прогнозирует рост числа заболевших до 642 млн [1]. Российская Федерация занимает четвертое место в мире по количеству больных с СД, при этом 80–95 % всех случаев заболевания относятся ко второму типу. [1, 2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин как в общей структуре смертности, так и при СД в частности. Более того, пациенты с ССЗ находятся в группе риска по развитию СД 2-го типа и наоборот — существует прямая зависимость между длительностью СД и ССЗ. Создающаяся дилемма объясняет разнообразие множественных подходов современной медицинской науки и практики к каждой из сторон проблемы, зачастую лишь механически объединяя их в целое. Именно это обстоятельство определило *цель* нашего исследования — изучение параметров, систематизирующих и объединяющих отдельные стороны многокомпонентной патологии «под одной крышей».

Итак, СД начинается как болезнь обмена веществ, а заканчивается как сосудистая патология, которая зачастую определяет прогноз у данной категории больных [3]. Но если на сегодняшний день каждая из главных «периферических» составляющих патогенеза микро- и макроангиопатий по отдельности — оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза, эндотелиальная дисфункция — относительно подробно изучены, то центральное звено данной патологической системы остается по-прежнему недостаточно исследованным [4]. А это, в свою очередь, в значительной степени ограничивает полноту системного подхода к проблеме.

Интегративным базовым показателем, основой для формирования какой-либо составляющей центрального звена любой системы жизнедеятельности является тип личности индивидуума [5, 6]. Основу типологии личности составляет целостный и устойчивый индивидуальный склад психики, возникающий в результате взаимодействия наследственных задатков с окружающей средой и проявляющийся в деятельности, общении и типичных способах поведения [6].

Успешность лечения СД и сопутствующей патологии напрямую зависит от совокупности параметров, характеризующих психическое состояние больного, которые, в свою очередь, могут значительно варьировать, отражая изменения соматического статуса. Таким образом, значение многих психических факторов при СД следует рассматривать в плане их психофизиологического взаимодействия [7, 8].

Впервые зависимость ССЗ от типа поведения больного была показана в научном исследовании кардиологов М. Фридмана и Р. Розенмана в 1950 г. Ими было выделено

три типа поведения: тип А, тип В и тип С. Наиболее подверженными сердечно-сосудистой патологии зарекомендовали себя люди, проявляющие характеристики поведения типа А, — амбициозные, соревновательные, агрессивные, беспокойные. Однако еще десятилетием раньше Х.Ф. Данбар, которую по праву называют «матерью психосоматики», призвала рассматривать пациента как «взаимосвязанную комбинацию психики и сомы» и стояла на позициях «целостного лечения пациента» [9]. На основе наблюдаемой корреляции между психическими и физическими явлениями она сделала вывод об общности личностных черт у больных с одинаковыми диагнозами, описала «личностные профили» больных с разными хроническими заболеваниями, в том числе СД и ишемической болезнью сердца [9]. Х.Ф. Данбар утверждала, что данные профили имеют диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение, а сочетание личностных черт предрасполагает к развитию определенной соматической патологии [9].

Современное собирательное понятие «структуры личности» подразумевает совокупность устойчивых связей и взаимодействия различных компонентов, способностей, качеств характера, эмоций, опыта, обеспечивающих целостность индивида и тождественность его самому себе, т. е. сохранение основных свойств при различных внешних и внутренних изменениях. На развитие структуры личности, соответственно, влияют генетика, социум, личный опыт.

Исходя из этого, одним из главных предметов нашего исследовательского интереса стал тип личности пациентов, страдающих ССЗ, ассоциированными с СД 2-го типа.

*Цель исследования* — изучение личностной типологии пациентов как одной из базовых составляющих системообразующего фактора патологической системы регуляции, господствующей в рамках грубых метаболических диссонансов СД 2-го типа, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводили анкетирование и уточняющее собеседование с профильными больными, проходящими плановый курс лечения в терапевтических клиниках. Обследовали 148 пациентов (49 мужчин и 99 женщин), которых распределили на 2 группы: 1) больные с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и СД 2-го типа (группа наблюдения); 2) больные, страдающие сердечно-сосудистой патологией без СД 2-го типа (группа сравнения). Кроме того, 30 практически здоровых добровольцев составили контрольную группу.

Клиническая характеристика обследованного контингента представлена в табл. 1.

Обе группы пациентов, а также контрольная группа, были сопоставлены по основным клиническим данным — возрасту, половой принадлежности, продолжительности ССЗ.

**Таблица 1.** Спецификация пациентов, принимавших участие в исследовании ( $n = 148$ )**Table 1.** Specification of patients participating in the study

Признак	Группа наблюдения ССЗ и СД 2-го типа ( $n = 102$ )	Группа сравнения ССЗ без СД 2-го типа ( $n = 46$ )
Возраст, лет	68,87 ± 9,60	59,41 ± 8,32
Мужской пол, $n$	32	17
Женский пол, $n$	70	29
Длительность СД 2-го типа, лет	9,26 ± 8,96	–
Гипертоническая болезнь, %	96,1	100
Ишемическая болезнь сердца, %	83,3	80,4
Анамнез инфаркта миокарда, %	6,9	2,2
Анамнез острого нарушения мозгового кровообращения, %	30,4	39,1

*Примечание.* Данные представлены в виде  $M$  (среднее значение) ±  $m$  (стандартное отклонение).

Специфика соматического и психофизиологического состояния больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с СД 2-го типа, стали критериями для выбора наиболее информативных, емких, но компактных, неинвазивных, необременительных для данного контингента методов обследования. Исследования проводились, как правило, в утренние часы (8.00–11.00) с перерывами по 1–2 ч. Больные выполняли тесты в комфортном для себя положении.

Среди методов, позволяющих основательно изучить базовые характеристики личности и оценить параметры психического статуса больного, одним из самых универсальных является Миннесотский многоаспектный личностный опросник (MMPI). Одним из вариантов адаптации психологического анкетного теста mini-mult, представляющего собой сокращенную форму MMPI, является метод Сокращенного многофакторного опросника личности (СМОЛ) [10]. Сохраняя все достоинства MMPI, он позволяет значительно снизить трудоемкость, что, согласуясь со спецификой соматического и психофизиологического состояния больных с СД 2-го типа и ССЗ, является приоритетным.

Психологический статус испытуемых оценивался по 11 шкалам, содержащим 71 утверждение, отобранное на основе факторного анализа. По результатам тестирования строили психологические личностные профили пациентов, интерпретацию которых выполняли по трем оценочным и восьми клиническим шкалам.

Разделение обследуемых на группы в соответствии с преобладанием определенных личностных особенностей производилось после обработки результатов и оценки усредненных профилей.

Кроме того, проводили тест М. Люшера (метод цветных выборов), что позволяло «доукомплектовать» картину личностной типологии обследуемых бессознательными компонентами и, таким образом, повысить надежность результатов [11, 12].

Быстрота тестирования, полная закрытость от испытуемого того психологического содержания, которое фиксируется методикой, а также полная независимость метода от половых, возрастных, образовательных возможностей и даже самооценки испытуемого являются объективной основой заслуженной популярности теста М. Люшера как в области психодиагностики, так и научно-исследовательской практики.

Обработку результатов производили с помощью пакета компьютерных программ Nickstormsoftware «Оскард» (версия 1.2).

Предварительно оценивали соответствие исследуемых выборок нормальному закону распределения. Определяли: средние значения, стандартную ошибку, среднее квадратичное отклонение, вариационный размах, максимальные и минимальные значения. Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Результаты представляли в виде таблиц, считая различия достоверными, если вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Этическая экспертиза

Исследование имело неинвазивный характер и проводилось исключительно в легитимных рамках добровольного согласия пациентов на обследование и обработку данных, внесенного в историю болезни при госпитализации, что освобождает от необходимости проведения дополнительной этической экспертизы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение особенностей личностной направленности у больных ССЗ, ассоциированных с СД 2-го типа и без него, на основе сокращенного теста СМОЛ и метода цветных выборов (теста М. Люшера) показало следующие обобщенные результаты.

«Невротическая триада» — шкалы с первой по третью оказались в зоне максимальных значений баллов по Тейлору (Т-баллов) у подавляющего большинства испытуемых.

Комбинация самых больших показателей по второй шкале (тревожно-депрессивных тенденций, сопровождающихся невыразительным спадом на девятой шкале (гипомании) и пиковой элевацией на седьмой шкале (психастении)) оказалась наиболее репрезентативной для пациентов с ССЗ и СД 2-го типа. Это указывает на то, что ощущения испытуемых относятся в большей степени к тревоге, чем к депрессии. Вообще «тревожный профиль» в чистом виде отмечен только у 21 % больных ССЗ с СД 2-го типа. Остальные пациенты данной группы имели смешанный усредненный личностный профиль, включающий в себя как тревожные, так и депрессивные особенности одновременно. Большинство пациентов с ССЗ и СД 2-го типа чутко реагировали на любые изменения, происходящие в собственном организме, были постоянно обеспокоены состоянием своего здоровья, демонстрировали неуверенность и пессимизм в отношении собственного будущего.

В целом, тревожность, значительное снижение диапазона интересов, увлечений, недостаток мотивации к активной деятельности, а также реакции, сопровождающиеся чувством вины, неполноценности и неприятия себя, являются личностными особенностями данной группы пациентов.

В основе личностных профилей больных с ССЗ без СД лежат значительные подъемы как на первой шкале ипохондрии, так и на шкале фиксации тревоги и ограничительного поведения. На клиническом уровне это подтверждается тревожно-фобической и депрессивной симптоматикой. Наряду с этим вторая шкала (тревоги) и третья шкала (истеричности) демонстрируют лишь незначительное повышение.

Психозомоциональное напряжение, стресс — это общий, неспецифический, изначально по своей природе адаптивный, компенсаторно-приспособительный ответ организма на воздействие факторов внешней или внутренней среды, потенциально способных нарушить динамическое равновесие биологической системы. Реализуется он в первую очередь комплексом вегетативных реакций. Любое возникшее психозомоциональное напряжение сопровождается изменением симпатико-парасимпатических взаимоотношений вегетативной нервной системы. Однако даже потенциально благоприятная, компенсаторно-приспособительная реакция, если она избыточна по отношению к стимулам, ее вызвавшим, трансформируется в патологическую, становится зачастую составляющей патогенеза определенной нозологической единицы. Специфические особенности психологического профиля выступают как факторы, обуславливающие неадаптивное поведение вегетативных реакций, сопровождающихся избыточным приростом симпатических влияний [7].

Сравнительный анализ всех изученных параметров был проведен с целью исследования взаимосвязи хронического соматического заболевания со структурными составляющими личностной типологии обследуемого контингента.

Как показали результаты исследования, основу портрета личности данной категории больных составляют показатели ипохондрии, тревожно-депрессивных тенденций, психастении, гипомании, так как величины параметров на этих шкалах (1, 2, 7, 9) имеют наибольшую значимость.

Таким образом, результатом психологического обследования стало выделение у больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с СД 2-го типа, трех основных типов адаптации нервной системы: астено-невротический, эпилептоидно-возбудимый и гипертимный (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение обследованного контингента в зависимости от типа личности

**Table 2.** Distribution of the surveyed population depending on personality type

Тип личности	Количественные показатели распределения, абс. (%)		
	ССЗ + СД 2-го типа	ССЗ	Контроль
Астено-невротический	37 (36,4)	8 (17,4)	3 (10,0)
Шизоидный	1 (0,9)	4 (8,7)	0
Гипертимный	19 (18,7)	5 (10,9)	4 (13,3)
Эпилептоидно-возбудимый	25 (24,7)	6 (13)	2 (6,7)
Психастенический	0	6 (13)	1 (3,3)
Сенситивный	5 (4,9)	4 (8,7)	4 (13,3)
Циклоидный	5 (4,9)	5 (10,9)	5 (16,7)
Лабильный	2 (1,7)	3 (6,5)	5 (16,7)
Истероидный	3 (2,9)	2 (4,4)	3 (10,0)
Неустойчивый	5 (4,9)	3 (6,5)	3 (10,0)



**Таблица 3.** Показатели метода цветowych выборов (теста М. Люшера) у больных с ССЗ и СД 2-го типа различной личностной типологии**Table 3.** Indicators of the chosen colour method (M. Luscher test) in patients with CVD and type 2 diabetes of various personality typologies

Показатель	Тип личности		
	гипертимный	астено-невротический	эпилептоидно-возбудимый
Гетерономность-автономность	0,9 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,3
Концентричность-эксцентричность	0,5 ± 0,1	0,0	5,6 ± 0,5
Баланс личностных свойств	3,6 ± 0,3	5,7 ± 0,5	1,3 ± 0,1
Баланс вегетативной системы	10,1 ± 0,8	6,3 ± 0,6	0,7 ± 0,1
Работоспособность	14,8 ± 0,7	11,3 ± 0,7	9,8 ± 0,7
Наличие стрессового состояния	2,7 ± 0,2	5,7 ± 0,4	8,7 ± 0,4
Вегетативный коэффициент	2,2	1,2	0,5
Суммарное отклонение от аутогенной нормы	2,5 ± 0,3	11,0 ± 1,0	10,0 ± 0,5

Примечание.  $p < 0,05$ .

**Гипертимный тип:** повышение профиля СМОЛ (более 60 T-баллов) по четвертой и девятой шкалам. Такие свойства личности, как повышенное настроение, постоянная активность, энергичность, высокий жизненный тонус являются определяющими для данного типа. Эти люди отличаются остроумием, хорошим чувством юмора, находчивостью, изобретательностью. В повседневной жизни они, как правило, выступают в роли неформального лидера или, по крайней мере, стремятся к этому, стараясь подчинить себе всех окружающих, включая как родственников, так и медицинский персонал, не могут терпеть никаких возражений.

Динамичность, активная позиция, высокий уровень притязаний и мотивации достижений у данной подгруппы пациентов с ССЗ и СД 2-го типа являются доминирующими и определяются также с помощью анализа данных, полученных методом цветowych предпочтений. Однако склонность разбрасываться, братья сразу за несколько дел, вкпе с желанием избежать ответственности идут рука об руку со стремлением к самореализации и неумной потребностью в действии (табл. 3).

В целом больные, относящиеся к гипертимному типу личности, активны, инициативны, самостоятельны, независимы, склонны к доминированию. Незначительно выражены концентричность, противоречивость, неустойчивость личности. Показатель работоспособности имеет среднее значение. Низкий показатель «наличия стрессового состояния» свидетельствует о том, что нервно-психическое напряжение выражено незначительно, хотя активность симпатического отдела автономной нервной системы преобладает. Самое минимальное из трех исследуемых психотипов значение «суммарного отклонения от аутогенной нормы» указывает на незначительный уровень эмоционального дискомфорта, преобладание положительных эмоций. Нервно-психическая устойчивость таких больных достаточно высокая.

**Астено-невротический тип личности:** повышение профиля СМОЛ (более 60 T-баллов) по первой, второй, третьей и седьмой шкалам.

Раздражительность у данной группы больных проявляется таким образом, что даже незначительный повод может вызвать внезапную аффективную вспышку. Слабо мотивированные вспышки раздражения в отношении членов семьи, других больных, порой даже медицинского персонала, весьма нередкое явление среди них. При этом раздражение, непременно изливаемое на окружающих, порой совершенно случайно попавших под горячую руку, быстро сменяется раскаянием и даже слезами. Они тянутся к общению в компании, однако быстро устают, в первую очередь эмоционально. Эти больные весьма склонны к ипохондрии, чутко прислушиваются к своим телесным ощущениям, любят лечиться, находиться под врачебным наблюдением.

С помощью метода цветowych выборов (табл. 3) у пациентов с астено-невротическим типом личности была выявлена сниженная автономность. Позиция этих больных сводится к тому, что они, зачастую выказывая готовность активно обороняться и «стоять до победного конца», быстро истощаются в своей решимости и меняют мнение. Прагматизм и практичность в повседневной жизни соседствуют у них с недоверчивостью и субъективизмом, что подтверждается пограничным значением, «балансирующим» концентричности и эксцентричности.

О противоречивости, неустойчивости личности свидетельствует и относительно высокий показатель «баланса личностных свойств».

У больных с астено-невротическим типом личности активность сопровождается излишней суетливостью и торопливостью, неумением сосредоточиться на чем-то одном, целенаправленно достигать целей, которые часто сменяют одна другую. Их сосредоточенность на мелочах заменяет способность вычлнить главное, вызывает

раздражительность, отражается в невысоком уровне работоспособности.

Таким образом, личность пациентов с ССЗ и СД 2-го типа с преобладанием черт астено-невротического типа противоречива и неустойчива. Перманентная тревожность нарушает продуктивную концентрацию внимания. Постоянный настрой на «несправедливый ход событий», «ущемление собственных прав» и готовность активно обороняться обуславливают умеренное фоновое повышение стрессового состояния. Вегетативный коэффициент свидетельствует о преобладании влияния симпатической нервной системы. При этом в целом нервно-психическое состояние испытуемых согласно суммарному отклонению от аутогенной нормы относительно стабильно.

**Эпилептоидно-возбудимый тип:** повышение профиля СМОЛ (более 60 T-баллов) по второй и шестой шкалам.

Злобность, жестокость, недовольство окружающим являются самыми характерными чертами личности больных ССЗ и СД 2-го типа, входящих в данную группу. Их поведение отличается взрывными вспышками, атаками агрессии, возникающими на пустом месте или по самому ничтожному поводу, сопровождающимися затем развитием злобно-тоскливого настроения с чувством внутренней раздраженности.

Метод цветowych выборов (табл. 3) определяет пассивно-оборонительную позицию и смешанный тип реагирования на фоне неуверенности, перманентной тревожности, раздражительности, усталости и дискомфорта, однако доминирует отстаивание собственных позиций. Показатели автономности и концентричности демонстрируют ярко выраженную эгоцентрическую сосредоточенность на своих огорчениях и обидах.

В основе стресса лежит неудовлетворенность запросов в независимости и самореализации. Напряженность, настороженность, настойчивая потребность в избавлении от каких бы то ни было ограничений, неуверенность в возможности улучшения ситуации не снижают уровень притязаний и не приводят к компромиссным решениям. Доминирует ярко выраженное стремление к самостоятельности, отстаиванию собственной независимости, безоговорочному признанию авторитетности своих позиций.

Стремление к самоутверждению и успеху, самостоятельности и независимости, таким образом, является основополагающим для пациентов, относящихся к эпилептоидно-возбудимому типу личности. Противоречивость и неустойчивость личности выражены незначительно, что следует из оценки показателя баланса личностных свойств и подтверждается исключительной сосредоточенностью таких больных на собственных проблемах. Повышенное психоэмоциональное напряжение перманентно присутствует при оценке состояния обследуемых. Активность симпатического отдела автономной нервной системы преобладает, однако показатели работоспособности снижены. Таким образом, выражено стрессовое состояние, повышен уровень ситуативной (реактивной)

тревожности. Данная группа пациентов относится к промежуточной психологической группе со смешанным типом реагирования — эмоционально-волевой тип.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, три базовых типа адаптации нервной системы: астено-невротический, эпилептоидно-возбудимый и гипертимный преобладают в структуре личностной типологии больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с СД 2-го типа.

Анализ проведенных исследований психологических характеристик личности больных показал, что имеет место эмоциональный стресс, отражающий нервно-психическое напряжение, выявленное у каждого из доминирующих психотипов. Он, вероятно, обусловлен как спецификой структуры заболевания, так и негативно воздействующими на состояние пациента факторами психологического характера [13, 14]. При этом порядок реагирования как в психической, так и соматической составляющей задается рамками определенного алгоритма. Это и является краеугольным камнем «антропологической» медицины, провозглашающей своей доктриной «двуединство телесного и психического». В зависимости от обстоятельств в прямой связи со свойствами и структурой личности больного могут ярче проявляться одна или другая составляющая [6, 9].

Психические факторы влияют на лечение диабета и сопутствующей патологии в той же мере, что и само лечение может отражаться на психическом состоянии [13, 14]. Кроме того, успешность длительного лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с СД 2-го типа, в значительной мере зависит от комплаентности больного, что, в свою очередь, напрямую зависит от личностных свойств каждого пациента. Исходя из полученных данных, при прочих равных условиях наиболее благополучная клиническая ситуация наблюдается у больных с гипертимным типом личности, что демонстрирует влияние психотипа на системном уровне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная структурная специфичность личностной типологии, представленная преимущественно астено-невротическим, эпилептоидно-возбудимым и гипертимным вариантами, проявляет себя тревожно-депрессивными тенденциями, ипохондрией, психастенией, гипоманией. При этом субъективные ощущения обследованной категории больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с СД 2-го типа, относятся в большей степени к тревоге, чем к депрессии.

Способность к выработке психологических адаптивных (охранительных) механизмов была главным различием между группами больных разной личностной типологии по уровню ситуационной и личностной компенсации. Диапазон коррекции СД и ассоциированной с ним патологии

в известной мере модулируется рамками психического состояния больного, которые, в свою очередь, варьируют по мере изменения соматического статуса. Такой психофизиологический характер взаимодействия определяет моделирующую, возможно, организующую роль составляющих психотипа в работе центрального звена патологической системы нервной регуляции — основы патогенеза ССЗ, ассоциированных с СД 2-го типа, что требует дальнейшего скрупулезного исследования, анализа и обобщения. Структурная неоднородность личностной типологии пациентов этого профиля доказательно обосновывает важность персонификации алгоритмов их обследования и лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш., и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2-го типа. М.: Перо, 2018.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 1. С. 13–41. doi: 10.14341/DM8664
3. Levesque C. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus // Nurs. Clin. North Am. 2017. Vol. 52, N. 4. P. 679–692. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.012
4. Avogaro A., Fadini G.P., Sesti G., et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice // Cardiovasc. Diabetol. 2016. Vol. 15, N. 1. P. 111–117. doi: 10.1186/s12933-016-0431-4
5. Александр Ф. Психосоматическая медицина. М.: ГЕРПУС, 2000.
6. Бентон П.С. Психические аспекты при сахарном диабете. М.: Академия, 2000.
7. Nefs G., Pouwer F., Dennollet J., Pop V.J. Psychological risk factors of micro- and macrovascular outcomes in primary care patients with type 2 diabetes: rationale and design of the DiaDDZoB Study // BMC Public Health. 2010. Vol. 7, N. 5. P. 414–421. doi: 10.1186/1471-2458-10-388
8. Schram M.T., Baan C.A., Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

the European depression in diabetes (EDID) research consortium // Curr Diabetes Rev. 2000. Vol. 5, N. 2. P. 112–119. doi: 10.2174/157339909788166828

9. Ogilvie M.B., Harvey J.I. Pioneering Lives From Ancient Times to Mid-20<sup>th</sup> Century. New York: Routledge, 2003. P. 383–387.

10. Батаршев А.В. Психодиагностика пограничных расстройств личности и поведения. М.: Издательство Института психотерапии, 2004.

11. Тимофеев В.И., Филимонов Ю.И. Цветовой тест М. Люшера (стандартизированный вариант). Методическое руководство. СПб.: ГП «ИМАТОН», 2001.

12. Мельников В.И., Леонтьев В.Г. Применение модифицированного теста Люшера для диагностики психических состояний личности // Психопедагогика в правоохранительных органах. 2001. Т. 2, № 16. С. 112–114.

13. Denoet J., Schiffer A.A., Speak V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2010. Vol. 3, N. 5. P. 546–557. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406

14. Чермянин С.В., Кустова Е.И., Кузнецова М.Е., Леякова И.А. Психологические особенности больных кардиологического профиля с типом личности D // Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина. 2017. № 2. С. 43–55.

## REFERENCES

1. Sergienko IV, Ansheles AA, Halimov YS, et al. *Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus*. Moscow: Pero Publ.; 2018. (In Russ.)
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;(1):13–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8664
3. Levesque C. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(4):679–692. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.012
4. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):111–117. doi: 10.1186/s12933-016-0431-4
5. Alexander F. *Psychosomatic medicine*. Moscow: GERRUS Publ.; 2000. (In Russ.)
6. Benton PS. *Mental aspects of diabetes mellitus*. Moscow: Academiya Publ.; 2000. (In Russ.)
7. Nefs G, Pouwer F, Dennollet J, Pop VJ. Psychological risk factors of micro- and macrovascular outcomes in primary care patients with type 2 diabetes: rationale and design of the DiaDDZoB Study. *BMC Public Health*. 2010;7(5):414–421. doi: 10.1186/1471-2458-10-388
8. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev*. 2000;5(2):112–119. doi: 10.2174/157339909788166828
9. Ogilvie MB, Harvey JI. *Pioneering Lives From Ancient Times to Mid-20<sup>th</sup> Century*. New York: Routledge; 2003. P. 383–387.

10. Batarshv AV. *Psychodiagnostics of borderline personality and behavior disorders*. Moscow: Publishing House of the Institute of Psychotherapy; 2004. (In Russ.)

11. Timofeev VI, Filimonenko YI. *Colour test M.Lusher (standardized version). Methodological guidance*. Saint Petersburg: GP "IMATON" Publishing House; 2001. (In Russ.)

12. Melnikov VI, Leontyev VG. Application of the modified Lusher test for the diagnosis of mental state of personality. *Psychopedagogy in law enforcement agencies*. 2001;2(16):112–114. (In Russ.)

13. Denolet J, Schiffer AA, Speak V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(5):546–557. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406

14. Chermyanin SV, Kustova EI, Kuznetsova ME, Lelyakova IA. Psychological features of patients with cardiological profile with personality type D. *Bulletin of the Leningrad State University named after A.S. Pushkin*. 2017;(2):43–55. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

\***Наталья Николаевна Лавинская**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3505-5875; eLibrary SPIN: 3280-1089; Author ID: 363742; e-mail: lavinskaya\_nat@mail.ru

**Юрий Леонидович Старенченко**, канд. истор. наук, доцент; eLibrary SPIN: 9590-3548; Author ID: 1124322; e-mail: star113@yandex.ru

**Олег Вячеславович Протасов**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-4003-4881; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632

**Айнагуль Кабибулловна Сарсенгалиева**, канд. мед. наук; eLibrary SPIN: 3373-8380; Author ID: 584488; e-mail: gys22@list.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Natalia N. Lavinskaia**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3505-5875; eLibrary SPIN: 3280-1089; Author ID: 363742; e-mail: lavinskaya\_nat@mail.ru

**Yuri L. Starenchenko**, Cand. Sci. (History), Associate Professor; eLibrary SPIN: 9590-3548, Author ID: 1124322; e-mail: star113@yandex.ru

**Oleg V. Protasov**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-4003-4881; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632

**Ainagul' K. Sarsengalieva**, MD, Cand. Sci. (Medicine); eLibrary SPIN: 3373-8380; Author ID: 584488; e-mail: gys22@list.ru



УДК 614.446.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Обзорная статья

## Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции

С.А. Свистунов<sup>1</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, Д.А. Жарков<sup>1</sup>, Е.В. Ланцов<sup>1</sup>, С.А. Морозов<sup>1</sup>,  
И.А. Свистунова<sup>2</sup>, В.В. Шкарупа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский аграрный университет, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

В статье представлен анализ данных современной литературы, посвященной изучению вопросов ранней диагностики раневой инфекции. Достоверно известно, что заживление представляет собой очень сложный и динамичный механизм реэпителизации раны. Нормальная микрофлора кожи при этом играет важную роль в поддержании гомеостаза и формировании кожного покрова. Существует около 1000 видов микроорганизмов, относящихся к нормальной флоре кожи человека и не причиняющих никакого вреда здоровым людям. Вместе с тем есть микроорганизмы, приводящие при попадании в рану к развитию инфекционных осложнений в результате нарушения целостности кожного покрова. Они включают в себя как грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), так и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* и др.). Раннее выявление этих микроорганизмов будет способствовать своевременному и качественному лечению раневой инфекции. В настоящее время существуют определенные условия, ограничивающие применение микробиологических методов исследования, используемых для установления клинического диагноза раневой инфекции (длительное время проведения, трудоемкость, необходимый уровень квалификации специалистов и др.). Это диктует необходимость разработки новых, быстрых и простых в использовании методов диагностики раневой инфекции. С этой целью группой исследователей из России (Сколковский институт науки и технологий) и США (Техасский университет в Остине) недавно были разработаны носимые датчики для диагностики раневой инфекции. Эти датчики могут быть встроены в раневые повязки и способны обнаруживать определенные биомаркеры, указывающие на наличие раневой инфекции. Среди этих биомаркеров наиболее часто используются pH и мочевая кислота, но существует и множество других (молочная кислота, оксигенация, медиаторы воспаления, метаболиты бактерий или сами бактерии). В настоящее время развитие микроэлектроники, появление биохимических датчиков, активной микрофлюидики и безболезненных микроигл привели к созданию следующих поколений носимых биосенсоров, которые дают совершенно новые возможности в борьбе с раневой инфекцией.

**Ключевые слова:** биомаркеры; диагностика; исследование; микроорганизмы; носимые биосенсоры; раневая инфекция; раны.

### Как цитировать

Свистунов С.А., Кузин А.А., Жарков Д.А., Ланцов Е.В., Морозов С.А., Свистунова И.А., Шкарупа В.В. Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Review Article

# Modern technologies of early diagnosis of wound infection

Sergey A. Svistunov<sup>1</sup>, Aleksandr A. Kuzin<sup>1</sup>, Denis A. Zharkov<sup>1</sup>, Evgeniy V. Lantsov<sup>1</sup>,  
Sergey A. Morozov<sup>1</sup>, Irina A. Svistunova<sup>2</sup>, Vitaliy V. Shkarupa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Agrarian University, Saint Petersburg Russia

## ABSTRACT

The article presents an analysis of the data of modern literature devoted to the study of early diagnosis of wound infection. It is well known that wound healing is a very complex and dynamic mechanism of wound re-epithelialization. At the same time, the normal microflora of the skin plays an important function for maintaining homeostasis and the formation of the skin. There are about 1000 species of microorganisms belonging to the normal flora of human skin and do not cause any harm to healthy people. At the same time, there are microorganisms that, when they enter the wound, lead to the development of infectious complications of wounds as a result of a violation of the integrity of the skin. They include both gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, etc.). Early detection of these microorganisms will contribute to timely and high-quality treatment of wound infection. Currently, there are certain conditions that limit the use of microbiological research methods used to establish a clinical diagnosis of wound infection (long duration, labor intensity, required level of qualification of specialists, etc.). This dictates the need to develop new, fast and easy-to-use methods for diagnosing wound infection. To this end, a group of researchers from Russia (Skolkovo Institute of Science and Technology) and the USA (University of Texas at Austin) have recently developed wearable sensors for the diagnosis of wound infection. These sensors can be embedded in wound dressings and are able to detect certain biomarkers indicating the presence of wound infection. Among these biomarkers, pH and uric acid are the most commonly used, but there are many others (lactic acid, oxygenation, inflammatory mediators, bacterial metabolites or the bacteria themselves). Currently, the development of microelectronics, the emergence of biochemical sensors, active microfluidics and painless microneedles have led to the creation of new generations of wearable biosensors that provide completely new opportunities in the fight against wound infection.

**Keywords:** biomarkers; diagnostics; microorganisms; research; wearable biosensors; wound infection; wounds.

## To cite this article

Svistunov SA, Kuzin AA, Zharkov DA, Lantsov EV, Morozov SA, Svistunova IA, Shkarupa VV. Modern technologies of early diagnosis of wound infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Received: 31.10.2023

Accepted: 16.12.2023

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

科学审查

# 伤口感染早期诊断的现代技术

Sergey A. Svistunov<sup>1</sup>, Aleksandr A. Kuzin<sup>1</sup>, Denis A. Zharkov<sup>1</sup>, Evgeniy V. Lantsov<sup>1</sup>,  
Sergey A. Morozov<sup>1</sup>, Irina A. Svistunova<sup>2</sup>, Vitaliy V. Shkarupa<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup> Saint Petersburg State Agrarian University, Saint Petersburg Russia

## 简评

本文分析了目前专门研究伤口感染早期诊断问题的现代文献资料。众所周知，伤口愈合是一种非常复杂和动态的伤口再上皮化机制。正常皮肤微生物菌群在维持皮肤稳态平衡和形成皮肤覆盖层方面发挥着重要作用。属于人体皮肤正常菌群的微生物约有1000种，它们不会对健康人造成任何伤害。然而，也有微生物在进入伤口时会因皮肤完整性受损而导致感染并发症的发展。它们包括革兰氏阳性菌（*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*）和革兰氏阴性菌（*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*）。及早发现这些微生物将有助于及时、高质量地治疗伤口感染。目前，用于建立伤口感染临床诊断的微生物检查方法的应用存在一定的条件限制（实施时间长、劳动强度大、专家资质要求高等）。因此，有这就需要开发新的、快速的和易于使用的方法来诊断伤口感染。为此，来自俄罗斯（Skolkovo Institute of Science and Technology）和美国（University of Texas at Austin）的一组研究人员最近开发出了用于诊断伤口感染的可穿戴传感器。这些传感器可嵌入伤口敷料中，并能检测出某些指示伤口感染存在的生物标志物。在这些生物标志物中，pH 值和尿酸是最常用的，但还有许多其他生物标志物（乳酸、氧饱和度、炎症介质、细菌代谢物或细菌本身）。如今，微电子技术的进步、生化传感器、有源微流体技术和无痛微针的出现，催生了新一代可穿戴生物传感器，为伤口感染控制提供了全新的可能性。

**关键词：**生物标记；诊断；研究；微生物；可穿戴生物传感器；伤口感染；伤口。

## To cite this article

Svistunov SA, Kuzin AA, Zharkov DA, Lantsov EV, Morozov SA, Svistunova IA, Shkarupa VV. 伤口感染早期诊断的现代技术. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

收到: 31.10.2023

接受: 16.12.2023

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфицирование раны представляет собой серьезное осложнение раневого процесса, оказывает негативное влияние на его течение и заживление ран, снижает качество жизни больных и создает необходимость больших экономических затрат для их диагностики и лечения. Известно, что только в Великобритании у 3–4 % пациентов выявляются инфекционные осложнения ран. При этом уровень летальности от послеоперационных осложнений, связанных с инфицированием раны, составляет более 5 %, а стоимость лечения одного случая — более 6000 евро [1].

Ретроспективное исследование, проведенное в США, показало, что только в 2018 г. от инфицированных или неинфицированных ран пострадали около 8,2 млн человек. Самые высокие затраты были связаны с необходимостью лечения как острого, так и хронического течения раневого процесса. Необходимо отметить, что из-за таких факторов, как старение населения и рост заболеваемости диабетом и ожирением, хроническая раневая инфекция приобретает все большее значение в лечении ран [2].

Доля инфекционных осложнений раневого процесса в России составляет 6,7 %, из которых до 24,2 % приходится на послеоперационные осложнения. До 8 % всех клинических случаев раневой инфекции заканчивается летальным исходом, а стоимость лечения одного случая инфицирования увеличивается [3].

В этом контексте важно диагностировать раневую инфекцию как можно раньше, чтобы обеспечить наиболее эффективный курс лечения для пациента. Используемые в настоящее время методы диагностики раневой инфекции, как правило, заключаются в клиническом осмотре раны, оценке общесоматического статуса и микробиологическом исследовании раневого отделяемого. Несмотря на простоту их использования, эти методы имеют ряд недостатков, таких как необходимость травмирующего снятия повязки, зависимость результата анализа от опыта врача, длительное время проведения лабораторных исследований. Кроме этого, анализ культур, получаемых методом взятия мазка с раневой поверхности, не позволяет идентифицировать бактерии в глубоких слоях раны. Для исследования материалов из глубже лежащих слоев раны необходимо выполнять биопсию, что создает необходимость у медицинского персонала получения дополнительных знаний и умений.

*Цель исследования* — анализ современных средств диагностики раневых инфекций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подробно изучены 34 литературных источника 2007–2023 гг. (7 отечественных и 27 зарубежных) по проблеме выявления, профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В работе использованы

системный и научный подходы, предполагающие учет эпидемиологических и клинико-патогенетических аспектов диагностики, профилактики и лечения раневой инфекции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заживление ран представляет собой сложный, много-ступенчатый процесс. На пути патогенных микроорганизмов, попадающих на кожу и внедряющихся в покровные ткани человека, стоит несколько барьеров, основные из которых — это слой безъядерных клеток (роговой слой), местный температурный градиент на границе «покровная ткань — внешняя среда», местные механизмы иммунной защиты, а также физиологический уровень pH и биохимические соединения желез внешней секреции. Фактор раны нивелирует практически все защитные барьеры, создавая «входные ворота» для микроорганизмов. Понимание условий, улучшающих динамику заживления, имеет решающее значение для разработки новых стратегий в лечении ран и профилактики их осложнений [4]. Следуя глобальной тенденции к автоматизации, традиционные методы заживления ран и исследований были усовершенствованы с использованием активной микрофлюидики и технологий «лаборатория на чипе». Эти миниатюрные системы анализа позволяют осуществлять точный пространственный и временной контроль над рядом динамических факторов микросреды (температура, уровень pH), включая биохимические и кислородные градиенты [1, 2, 5–31].

Существующий в настоящее время подход к лабораторной идентификации микроорганизмов, вызывающих раневую инфекцию, методом мазка с поверхности раны основан на том, что инфицирование ран обусловлено несколькими специфичными возбудителями (аэробные и анаэробные микроорганизмы). Однако в большинстве случаев их перечисление не коррелирует с клинической картиной раневой инфекции и не учитывает относительную патогенность изолятов, а также наличие микроорганизмов в ране (потенциально смешивая оппортунистические инфекционные агенты на поверхности кожи с патогенами в ране). Пункционная биопсия частично устраняет эти проблемы, но она инвазивна, болезненна для пациента, требует много времени для рутинного мониторинга и может привести к распространению инфекции. Культуральный метод позволяет определить конкретный вид возбудителя с дальнейшим определением чувствительности его к антибактериальным препаратам. Однако когда большинство инфекций изначально полимикробные, представленный аргумент теряет свою актуальность. Кроме того, возбудителями часто являются анаэробные бактерии, которые, как известно, трудно культивировать *in vitro*, поэтому их часто упускают из виду, несмотря на их значительный вклад в микробную биомассу и патогенность. Микробиологический метод также недооценивает



вклад трудно поддающихся культивированию микроорганизмов, которые часто ассоциируются с биопленкой. Следовательно, микробиологический посев на практике дает лишь те прогностические результаты, которые возможно интерпретировать при манифестации инфекции (и когда очевиден преобладающий вид возбудителя). Поэтому посев зачастую дает предварительное подтверждение и редко позволяет определить четкую причинно-следственную связь в диагностике раневой инфекции (между клинической картиной и видом возбудителя). Необходимо также учитывать, что для получения чистой культуры может потребоваться несколько дней, в течение которых уже начинается антибиотикопрофилактика (до получения первых результатов микробиологических исследований). При ранних локальных полимикробных инфекциях без данных о доминирующем патогене лечение начинается с применения противомикробных препаратов широкого спектра действия.

Диагностика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и смешанных праймерных панелей обладает потенциалом для идентификации и количественного определения микроорганизмов с хорошей чувствительностью. В идеальных случаях ПЦР может также обнаруживать гены устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что позволяет обосновать предположения о наиболее вероятных патогенах и штаммах. Хотя теоретически было бы возможно создать диагностические тест-системы для большинства организмов и штаммов, обычно обнаруживаемых в ранах, более практичным остается использование определенных праймерных панелей для гипотетической идентификации присутствующих патогенов. Секвенирование и ПЦР позволяют избежать предвзятости в отношении анаэробов и «привередливых» микроорганизмов, наблюдаемых при методах культивирования, и обеспечивают более реалистичные показатели микробного разнообразия в раневом содержимом. Тем не менее они требуют больших ресурсов, и их использование по-прежнему оправданно только при наличии явных случаев заражения раневой инфекцией. Установление таких случаев при сложных, трудно заживающих ранах остается ключевой проблемой профилактики и лечения раневой инфекции. Преимущества этих методов, к сожалению, имеют несколько недостатков. Эти системы требуют чистых образцов и могут быть подвержены влиянию ДНК пациента (которая может значительно превышать количество микроорганизмов в образцах раневого содержимого). Они не могут отличить жизнеспособные патогены от нежизнеспособных и требуют дорогостоящего оборудования, которое имеется только в лабораториях крупных лечебно-профилактических организаций. Кроме того, базы данных генетических последовательностей часто смещены в сторону патогенных микроорганизмов, что приводит к значительной недооценке истинного видового разнообразия в ране. Внедрение этих методов в практику является ограниченным, они используются не столько для

мониторинга или рутинного скрининга, сколько в качестве инструмента исследования при клинически очевидном течении раневой инфекции. Таким образом, роль ПЦР в настоящее время скорее подтверждающая, чем прогностическая.

В будущем молекулярные методы для выявления инфекции станут более доступными, их подтверждающая роль будет иметь решающее значение в диагностике инфекционных осложнений. Однако для того, чтобы сделать это возможным или использовать в рутинных скринингах для выявления инфекции на ранних стадиях развития, потребуются дальнейшее технологическое усовершенствование и автоматизация процесса идентификации микроорганизмов, позволяющих сократить трудозатраты и время на выполнение исследований [13].

Альтернативным, развивающимся подходом к диагностике раневой инфекции является измерение концентрации различных маркеров системной воспалительной реакции, свидетельствующих о развитии генерализованного инфекционного процесса. В настоящее время к таким биомаркерам можно отнести С-реактивный белок, прокальцитонин и другие гематологические маркеры, а совсем недавно было предложено контролировать высвобождение липокалина из стимулированных нейтрофилов цельной крови (Venge P. et al., 2019). Все эти маркеры обычно измеряются в образцах крови или плазмы и отражают состояние системного воспаления. Выявление биомаркеров в крови на фоне местных проявлений раневой инфекции может указывать на развивающееся системное воспаление и необходимость коррекции антибиотикотерапии. В то же время необходимо отметить, что на ранних стадиях развития раневого процесса диагностическое значение данных маркеров не столь очевидно, поскольку их концентрация в плазме крови незначительна и не происходит активации значительного системного ответа. Таким образом, отбор проб из самой раны, вероятно, дает большую возможность дифференциации микроорганизмов на ранних стадиях течения раневого процесса [25–29].

Альтернативным, неинвазивным подходом является визуализация, либо термическая, либо ультрафиолетовая. Мультиспектральный анализ позволяет отслеживать размер, общие биохимические маркеры воспаления и флуоресцентные метаболиты микроорганизмов, находящиеся в ране. Визуализация основана на мощных фтор- и хромофорах, вырабатываемых инфицирующими микроорганизмами. К ним относятся порфирины и пиоцианины, которые можно отличить по аутофлуоресценции. Хотя флуоресценция способна обнаруживать большое разнообразие раневых бактерий, продуцирующих порфирин (красная флуоресценция), и пиоцианин, в свою очередь продуцирующий *Pseudomonas aeruginosae* (голубая флуоресценция), однако определение многих из них зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование. Этот подход может принести значительную пользу

при обнаружении очага инфицирования в ране для проведения санации и эффективного удаления бионагрузки/биопленки, но он не обязательно выявляет зарождающуюся инфекцию. Расширение такого подхода заключается в окрашивании раны с использованием реагентов, которые специфически связаны компонентами биопленки, например использование красителей для окрашивания зубного налета и биопленки в ранах. Несмотря на простоту, эти подходы служат цели обнаружения бионагрузок/биопленок, для проведения последующей санации очага инфекции. Такие достижения в технологиях и устройствах обнаружения микробов подчеркивают важность и прогресс, достигнутый в данной области на современном этапе. С точки зрения идеальных клинических требований соответствующие устройства должны быть неинвазивными и простыми в использовании, выявлять любые потенциальные очаги инфекции (включая биопленку), быть достаточно чувствительными для обнаружения на начальных стадиях (ранних, неочевидных) инфекций и обеспечивать немедленные результаты визуализации микробного загрязнения, которые помогут практикующему врачу оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Хотя не все эти критерии в настоящее время соблюдены, прогресс очевиден и новые подходы продолжают развиваться, включая технологию обнаружения возбудителей инфекционных осложнений в ране [19, 20, 22, 23].

На сегодняшний день на мировом рынке представлены различные торговые марки опико-электронных решений. Так, на индийском внутреннем рынке представлено инновационное устройство для визуализации ILLUMINATE® компании Aduvo Diagnostics, которое может выдавать мультиспектральные изображения аутофлуоресценции. Используя алгоритмы машинного обучения на полученных изображениях, эта технология может помочь в визуализации очагов раневой инфекции (рис. 1). Производителем заявлено, что устройство предназначено для продажи только в Индии.

В линейке канадской компании MolecuLight Inc. имеются два портативных решения: MolecuLight i:X® и MolecuLight DX™ (рис. 2–5), активно применяемых на американском рынке. Оба этих устройства позволяют в режиме реального времени определить размер контактной/интактной поверхности раны и уровень контаминации ран микроорганизмами с помощью флуоресцентной визуализации. Основными преимущественными изменениями в усовершенствованной модели DX являются новые технологические решения (увеличен объем памяти, размер экрана, качество камеры).

Следующим альтернативным методом диагностики является обнаружение определенных биомаркеров раневой инфекции. Чтобы повысить комфорт пациента и исключить травматичный и болезненный процесс снятия повязки, идеальным способом мониторинга биомаркеров на сегодняшний день представляется использование носимых датчиков биомаркеров инфекции, встроенных



**Рис. 1.** Устройство ILLUMINATE® индийской компании Aduvo Diagnostics

**Fig. 1.** ILLUMINATE® device from Indian company Aduvo Diagnostics



**Рис. 2.** Устройство MolecuLight i:X® канадской компании MolecuLight Inc.

**Fig. 2.** MolecuLight i:X® device from the Canadian company MolecuLight Inc

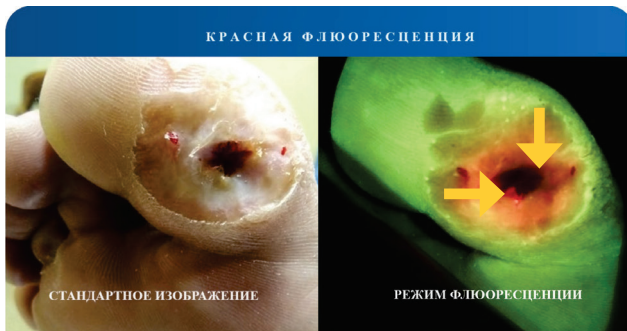


**Рис. 3.** Устройство MolecuLight DX™ той же компании способно обнаружить большинство видов бактерий, продуцирующих порфирин, при повышенной бактериальной нагрузке ( $>10^4$  КОЕ/гр)

**Fig. 3.** The company's MolecuLight DX™ device is capable of detecting most porphyrin-producing bacteria at elevated bacterial loads ( $>10^4$  CFU/g)

в раневые повязки. В 2021 г. в научно-популярном журнале Scientific American\* были опубликованы данные о разработке одного из вариантов таких датчиков, основанного

\* Гелевый сенсор мониторит раневые инфекции [электронный ресурс] Российский микробиологический портал. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/gel-based-sensor-continuously-monitors-wounds-for-infection/> (дата обращения: 14.09.2023)

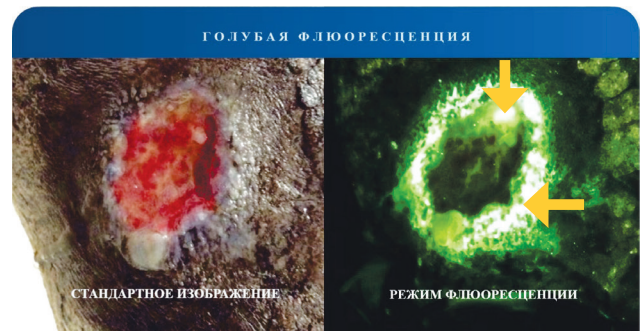


**Рис. 4.** Фото раны стопы. Красная флюоресценция (стрелки) указывает на наличие и локацию колоний бактерий

**Fig. 4.** Photo of a foot wound. Red fluorescence (arrow) indicate the presence and location of bacterial colonies

на распознавании ДНК, продуцируемую микроорганизмами в ране и разрушающую т. н. ДНК-гидрогель, находящийся на чипе. Однако на сегодняшний день ни один из разработанных датчиков клинически не реализован в широких масштабах. Разработка носимых устройств сталкивается с многочисленными проблемами в отношении используемых материалов, источников энергии и передачи данных. Используемые материалы должны быть биосовместимыми и адаптированными таким образом, чтобы они могли соответствовать неровностям поверхности кожи. Кроме того, они должны быть гибкими и устойчивыми, чтобы обеспечить свободное передвижение пользователя. Многочисленные проблемы также возникают при разработке подходящих и безопасных способов беспроводной связи между датчиком и визуализирующими устройствами, такими как ноутбуки и смартфоны. В настоящее время они реализуются с использованием технологий Bluetooth, NFC и радиочастотной идентификацией. Несмотря на все эти проблемы, разработка носимых датчиков является перспективным направлением в области диагностики, лечения и профилактики раневой инфекции. Активное их внедрение в медицинскую практику может обеспечить многочисленные преимущества как для пациента (уменьшение травматизации вследствие неоднократного снятия повязок), так и для медицинского персонала (возможность визуализации состояния раны через протоколы беспроводной передачи данных) [1, 2, 11–14, 19–30].

Еще одним перспективным направлением сегодня является сочетание диагностических и лечебных стратегий в одной и той же «умной повязке». Раневые повязки, которые высвобождают лекарство в зависимости от концентрации биомаркеров, присутствующих в раневой среде, представляют большой интерес из-за их способности доставлять вещество точно в нужное время. Несколько десятилетий назад микроиглы были впервые введены для трансдермальной доставки лекарств. Вместо игл для подкожных инъекций, которыми берут кровь для медицинского тестирования, трансдермальные биосенсоры на основе микроигл используют минимально инвазивный способ отбора проб для мониторинга необходимого



**Рис. 5.** Фото раны. Голубая флюоресценция (стрелки) указывает на наличие синегнойной палочки

**Fig. 5.** Photo of the wound. Blue fluorescence (arrow) indicates the presence of *Pseudomonas aeruginosa*

количества вводимых терапевтических препаратов. Использование мониторинга имеет большое значение для повышения терапевтической эффективности (оптимизации дозировки препарата) и прогнозирования любого неблагоприятного исхода (антибиотикорезистентность). Для контролируемой доставки содержимого лекарственного средства Lau S. et al. разработали многослойный пирамидальный растворяющийся пластырь с гибкими подставками [20]. Время и скорость высвобождения лекарственного средства регулируется в нем скоростью растворения различных биоматериалов в области раны. Например, быстрое растворение одного из многослойных слоев пластыря может быстро контролировать воспаление и непрерывно лечить хроническое воспаление посредством устойчивого поступления лекарственного препарата (Ryan Donnelly et al.).

Gowers A. et al. разработали биосенсор, способный отслеживать концентрацию антибиотиков в режиме реального времени, что в дальнейшем может привести к персонализированной дозировке препарата и является важным шагом на пути к таргетной медицине в лечении раневой инфекции [32]. Но эти биосенсоры также находятся на ранней стадии разработки. Серьезной проблемой их применения по-прежнему остается необходимость разработки надежных источников электропитания [33, 34].

Активно разрабатываемые в настоящее время методы визуализации инфицирования ран позволяют проводить диагностику в режиме реального времени. Из зарубежных источников известно, что в клинической практике данные методы чаще используются при лечении хронических, трудно поддающихся лечению ран. В то же время они могут использоваться для определения необходимого объема проведения предстоящей хирургической обработки ран (например, в военной медицине). Регистрация снижения количества микробных очагов в ране позволит в динамике определить темпы заживления ран. Данное направление совместно с разрабатываемыми методами «точечной» доставки антибактериальных средств является перспективным с точки зрения качества оказания медицинской помощи при лечении инфицированных ран.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеупомянутые технологии закладывают основы для нового поколения носимых биосенсоров, используемых для диагностики раневой инфекции на коже и на раневых поверхностях. Очевидно, что они предлагают новые возможности для дифференциальной диагностики раневой инфекции и ориентировочного направления для выбора дальнейшей лечебной тактики. Отличительные характеристики появляющихся носимых биосенсоров (легкий вес, гибкость и портативность) обеспечивают возможность их использования при оказании специализированной медицинской помощи. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние годы, сохраняются серьезные проблемы интерпретации полученных данных и стоимости массового изготовления изделий. С преодолением этих проблем широкое внедрение носимых биосенсоров может в значительной степени способствовать решению проблем диагностики, визуализации инфекционного процесса в ране, профилактики и лечения раневой инфекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, N. 1. P. 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
2. Magnano San Lio R., Favara G., Maugeri A., et al. How antimicrobial resistance is linked to climate change: an overview of two intertwined global challenges // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. Vol. 20, N. 3. P. 1681. doi: 10.3390/ijerph20031681
3. Свистунов С.А., Кузин А.А., Суборова Т.Н., и др. Особенности и направления профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи на этапе оказания специализированной медицинской помощи // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. Т. 21, № 3. С. 174–177.
4. Микробиота кожи в норме и при патологии / Под ред. Н.И. Потатуркиной-Нестеровой. Ульяновск: УлГТУ, 2014. 113 с.
5. Бизина Е.В., Фарафонова О.В., Тарасова Н.В., Ермолаева Т.Н. Синтез и применение магнитных молекулярно импринтированных тетрациклином полимерных наночастиц в пьезоэлектрическом сенсоре // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2021. Т. 21, № 2. С. 177–186. doi: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3352
6. Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Алсовэйди А.К.М., и др. Биосенсорные системы для определения антибиотиков // *Биофизика.* 2021. Т. 66, № 4. С. 657–667. doi: 10.31857/S0006302921040050
7. Огарков П.И., Кузин А.А., Свистунов С.А., и др. Перспективные технологии в системе обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия войск // *Военно-медицинский журнал.* 2016. Т. 337, № 3. С. 92–94. EDN: WQUTHP
8. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В., Вертий Б.Д. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться. В кн.: *Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические систе-*

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: С.А. Свистунов — написание текста; А.А. Кузин — концепция и дизайн исследования; Д.А. Жарков — сбор и обработка данных; Е.В. Ланцов — написание текста, обзор литературы; С.А. Морозов — поиск и подготовка иностранных разработок; И.А. Свистунова — работа с иностранными источниками, перевод; В.В. Шкарупа — сбор и обработка материала.

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

- мы и технологии»: Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции, Анапа. 2021 г. 27–28 мая. Анапа: Военный инновационный технополис «ЭРА», 2021. С. 8–16. EDN UHYZMB
9. Ahmed A., Rushworth J.V., Hirst N.A., Millner P.A. Biosensors for whole-cell bacterial detection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27, N. 3. P. 631–646. doi: 10.1128/CMR.00120-13
  10. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., et al. The “Obiettivo Antibiotico” campaign on prudent use of antibiotics in Sicily, Italy: the pilot phase // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, N. 9. P. 3077. doi: 10.3390/ijerph17093077
  11. Caygill R.L., Blair G.E., Millner P.A. A review on viral biosensors to detect human pathogens // *Anal. Chim. Acta.* 2010. Vol. 681, N. 1–2. P. 8–15. doi: 10.1016/j.aca.2010.09.038
  12. Chinnappan R., Eissa S., Alotaibi A., et al. In vitro selection of DNA aptamers and their integration in a competitive voltammetric biosensor for azlocillin determination in waste water // *Anal. Chim. Acta.* 2020. Vol. 1101. P. 149–156. doi: 10.1016/j.aca.2019.12.023
  13. Coleman W.B., Tsogalis G.J., eds. *Diagnostic Molecular Pathology. A Guide to Applied Molecular Testing.* Academic Press Elsevier Inc., 2016. P. 541–561
  14. Duyen T.T., Matsuura H., Ujiie K., et al. Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis // *J. Biosci. Bioeng.* 2017. Vol. 123, N. 1. P. 96–100. doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.07.015
  15. Gandra S., Alvarez-Uria G., Turner P., et al. Antimicrobial resistance surveillance in low-and middle-income countries: Progress and challenges in eight south Asian and southeast Asian countries // *Clin. Microbiol. Rev.* 2020. Vol. 33, N. 3. P. e00048–19. doi: 10.1128/CMR.00048-19
  16. Hendriksen R.S., Bortolaia V., Tate H., et al. Using genomics to track global antimicrobial resistance // *Front. Public Health.* 2019. Vol. 7. P. 242. doi: 10.3389/fpubh.2019.00242



17. Justino C.I.L., Duarte A.C., Rocha-Santos T.A.P. Recent progress in biosensors for environmental monitoring: a review // *Sensors (Basel)*. 2017. Vol. 17, N. 12. P. 2918. doi: 10.3390/s17122918
18. Karbelkar A.A., Furst A.L. Electrochemical diagnostics for bacterial infectious diseases // *ACS Infect. Dis.* 2020. Vol. 6, N. 7. P. 1567–1571. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00342
19. Lai L.M., Goon I.Y., Chuah K., et al. The biochemiresistor: an ultrasensitive biosensor for small organic molecules // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. Vol. 51, N. 26. P. 6456–6459. doi: 10.1002/anie.201202350
20. Lau S., Fei J., Liu H., et al. Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery // *J. Control. Release*. 2017. Vol. 265. P. 113–119. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.031
21. Laxminarayan R., Van Boeckel T., Frost I., et al. The lancet infectious diseases commission on antimicrobial resistance: 6 years later // *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20, N. 4. P. e51–60. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7
22. Liu Y., Hua X., Zhang M., et al. Recovery of steviol glycosides from industrial stevia by-product via crystallization and reversed-phase chromatography // *Food Chem.* 2021. Vol. 344. P. 128716. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128726
23. Majdinasab M., Mitsubayashi K., Marty J.L. Optical and electrochemical sensors and biosensors for the detection of quinolones // *Trends Biotechnol.* 2019. Vol. 37, N. 8. P. 898–915. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.01.004
24. Munk P., Knudsen B.E., Lukjancenko O., et al. Author correction: abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries // *Nat. Microbiol.* 2018. Vol. 3, N. 10. P. 1186. doi: 10.1038/s41564-018-0241-4
25. Nag P., Sadani K., Mohapatra S., Mukherji S. Evanescent wave optical fiber sensors using enzymatic hydrolysis on nanostructured polyaniline for detection of  $\beta$ -lactam antibiotics in food and environment // *Anal. Chem.* 2021. Vol. 93, N. 4. P. 2299–2308. doi: 10.1021/acs.analchem.0c04169
26. Guliy O.I., Bunin V.D. Electro-optical Analysis as Sensing System for Detection and Diagnostics of Bacterial Cells. In: Chandra P., Pandey L.M., eds. *Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery*. Singapore: Springer, 2020. P. 233–254. doi: 10.1007/978-981-15-4790-4\_11
27. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A. New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 104, N. 3. P. 1283–1290. doi: 10.1007/s00253-019-10295-2
28. Rizzo L., Manaia C., Merlin C., et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review // *Sci. Total Environ.* 2013. Vol. 447. P. 345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
29. Simoska O., Stevenson K.J. Electrochemical sensors for rapid diagnosis of pathogens in real time // *Analyst*. 2019. Vol. 144, N. 22. P. 6461–6478. doi: 10.1039/C9AN01747J
30. Yang Y., Liu G., Ye C., Liu W. Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan plateau // *J. Hazard. Mater.* 2019. Vol. 361. P. 283–293. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.002
31. Yoo S.M., Lee S.Y. Optical biosensors for the detection of pathogenic microorganisms // *Trends Biotechnol.* 2016. Vol. 34, N. 1. P. 7–25. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.012
32. Gowers S.A.N., Freeman D.M.E., Rawson T.M., et al. Development of a Minimally Invasive Microneedle-Based Sensor for Continuous Monitoring of  $\beta$ -Lactam Antibiotic Concentration in Vivo // *ACS Sens.* 2019. Vol. 4, N. 4. P. 1072–1080. doi: 10.1021/acscensors.9b00288
33. Berchmans S., Bandodkar A., Jia W., et al. An epidermal alkaline re Chargeable Ag-Zn printable tattoo battery for Wearable electronics // *Journal of Materials Chemistry A*. 2014. Vol. 2. P. 15788–15795. doi: 10.1039/C4TA03256J
34. Сотников Д.В., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. Детекция межмолекулярных взаимодействий, основанная на регистрации поверхностного плазмонного резонанса // *Успехи биологической химии*. 2015. Т. 55. С. 391–420.

## REFERENCES

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
2. Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, et al. How antimicrobial resistance is linked to climate change: an overview of two intertwined global challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):1681. doi: 10.3390/ijerph20031681
3. Svistunov SA, Kuzin AA, Suborova TN, et al. Features and directions for the prevention of health care-associated infections at the stage of specialized medical care. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;21(3):174–177. (In Russ.)
4. Potaturkina-Nesterova NI, ed. *Skin microbiota in normal and pathological conditions*. Ul'yanovsk: UIGTU Publishing House; 2014. 113 p. (In Russ.)
5. Bizina EV, Farafonova OV, Tarasova NV, Ermolaeva TN. Synthesis and application of magnetic molecularly imprinted tetracycline polymer nanoparticles in a piezoelectric sensor. *Sorbcionny'e i khromatograficheskie processy.* 2021;21(2):177–186. (In Russ.) doi: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3352
6. Gulij OI, Zajcev BD, Alsove'jdi AKM., et al. Biosensor systems for the determination of antibiotics. *Biofizika.* 2021;66(4):657–667. (In Russ.) doi: 10.31857/S0006302921040050
7. Ogarkov PI, Kuzin AA, Svistunov SA, et al. Promising technologies in the system of ensuring the sanitary and epidemiological welfare of troops. *Military Medical Journal.* 2016;337(3):92–94. (In Russ.) EDN: WQUTHP
8. Trishkin DV, Fisun AYa, Kryukov EV, Vertiy BD. Military medicine and modern wars: historical experience and forecasts of what to expect and what to prepare for. In: *State and prospects for the development of modern science in the direction of «Biotechnical systems and technologies»: Collection of articles of the III All-Russian Scientific and Technical Conference, Anapa. 2021 May 27–28*. Anapa: Voennyj innovacionnyj texnopolis "E'RA" Publ.; 2021. P. 8–16. (In Russ.) EDN UHYZMB
9. Ahmed A, Rushworth JV, Hirst NA, Millner PA. Biosensors for whole-cell bacterial detection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):631–646. doi: 10.1128/CMR.00120-13

10. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, et al. The “Obiettivo Antibiotico” campaign on prudent use of antibiotics in Sicily, Italy: the pilot phase. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3077. doi: 10.3390/ijerph17093077
11. Caygill RL, Blair GE, Millner PA. A review on viral biosensors to detect human pathogens. *Anal Chim Acta*. 2010;681(1–2):8–15. doi: 10.1016/j.aca.2010.09.038
12. Chinnappan R, Eissa S, Alotaibi A, et al. In vitro selection of DNA aptamers and their integration in a competitive voltammetric biosensor for azlocillin determination in waste water. *Anal Chim Acta*. 2020;1101:149–156. doi: 10.1016/j.aca.2019.12.023
13. Coleman WB, Tsogalis GJ, eds. Diagnostic Molecular Pathology. A Guide to Applied Molecular Testing. Academic Press Elsevier Inc.; 2016. P. 541–561
14. Duyen TT, Matsuura H, Ujiie K, et al. Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis. *J Biosci Bioeng*. 2017;123(1):96–100. doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.07.015
15. Gandra S, Alvarez-Uria G, Turner P, et al. Antimicrobial resistance surveillance in low-and middle-income countries: Progress and challenges in eight south Asian and southeast Asian countries. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00048–19. doi: 10.1128/CMR.00048-19
16. Hendriksen RS, Bortolaia V, Tate H, et al. Using genomics to track global antimicrobial resistance. *Front Public Health*. 2019;7:242. doi: 10.3389/fpubh.2019.00242
17. Justino CL, Duarte AC, Rocha-Santos TAP. Recent progress in biosensors for environmental monitoring: a review. *Sensors (Basel)*. 2017;17(12):2918. doi: 10.3390/s17122918
18. Karbelkar AA, Furst AL. Electrochemical diagnostics for bacterial infectious diseases. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1567–1571. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00342
19. Lai LM, Goon IY, Chuah K, et al. The biochemiresistor: an ultrasensitive biosensor for small organic molecules. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(26):6456–6459. doi: 10.1002/anie.201202350
20. Lau S, Fei J, Liu H, et al. Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery. *J Control Release*. 2017;265:113–119. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.031
21. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, et al. The lancet infectious diseases commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):e51–60. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7
22. Liu Y, Hua X, Zhang M, et al. Recovery of steviol glycosides from industrial stevia by-product via crystallization and reversed-phase chromatography. *Food Chem*. 2021;344:128716. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128726
23. Majdinasab M, Mitsubayashi K, Marty JL. Optical and electrochemical sensors and biosensors for the detection of quinolones. *Trends Biotechnol*. 2019;37(8):898–915. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.01.004
24. Munk P, Knudsen BE, Lukjancenko O, et al. Author correction: abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries. *Nat Microbiol*. 2018;3(10):1186. doi: 10.1038/s41564-018-0241-4
25. Nag P, Sadani K, Mohapatra S, Mukherji S. Evanescent wave optical fiber sensors using enzymatic hydrolysis on nanostructured polyaniline for detection of  $\beta$ -lactam antibiotics in food and environment. *Anal Chem*. 2021;93(4):2299–2308. doi: 10.1021/acs.analchem.0c04169
26. Guliy OI, Bunin VD. Electro-optical Analysis as Sensing System for Detection and Diagnostics of Bacterial Cells. In: Chandra P, Pandey LM, eds. Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery. Singapore: Springer, 2020. P. 233–254. doi: 10.1007/978-981-15-4790-4\_11
27. Guliy OI, Zaitsev BD, Borodina IA. New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(3):1283–1290. doi: 10.1007/s00253-019-10295-2
28. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ*. 2013;447:345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
29. Simoska O, Stevenson KJ. Electrochemical sensors for rapid diagnosis of pathogens in real time. *Analyst*. 2019;144(22):6461–6478. doi: 10.1039/C9AN01747J
30. Yang Y, Liu G, Ye C, Liu W. Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan plateau. *J Hazard Mater*. 2019;361:283–293. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.002
31. Yoo SM, Lee SY. Optical biosensors for the detection of pathogenic microorganisms. *Trends Biotechnol*. 2016;34(1):7–25. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.012
32. Gowers SAN, Freeman DME, Rawson TM, et al. Development of a Minimally Invasive Microneedle-Based Sensor for Continuous Monitoring of  $\beta$ -Lactam Antibiotic Concentration in Vivo. *ACS Sens*. 2019;4(4):1072–1080. doi: 10.1021/acssensors.9b00288
33. Berchmans S, Bandodkar A, Jia W, et al. An epidermal alkaline re Chargeable Ag-Zn printable tattoo battery for Wearable electronics. *Journal of Materials Chemistry A*. 2014;2:15788–15795. doi: 10.1039/C4TA03256J
34. Sotnikov DV, Zherdev AV, Dzantiev BB. Detection of intermolecular interactions based on registration of surface plasmon resonance. *Advances in biological chemistry*. 2015;55:391–420. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Сергей Александрович Свистунов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-8138-5103; eLibrary SPIN: 2641-5605

**Александр Александрович Кузин**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

## AUTHORS' INFO

**Sergey A. Svistunov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-8138-5103; eLibrary SPIN: 2641-5605

**Alexander A. Kuzin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

## ОБ АВТОРАХ

**Денис Александрович Жарков**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-5690-2861; eLibrary SPIN: 5330-1690

**Евгений Владимирович Ланцов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-7462-173X; eLibrary SPIN: 4384-2924

**Сергей Александрович Морозов**, адъюнкт;  
ORCID: 0000-0001-8069-6148; eLibrary SPIN: 5906-6012

**Ирина Александровна Свистунова**; ORCID: 0000-0003-1670-2720;  
eLibrary SPIN: 4979-1805; e-mail: mackary@yandex.ru

**\*Виталий Владимирович Шкарупа**; адрес: Россия, 194044,  
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0009-0001-6162-1834; eLibrary SPIN: 3549-1488

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Denis A. Zharkov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-5690-2861; eLibrary SPIN: 5330-1690

**Evgeny V. Lantsov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-7462-173X; eLibrary SPIN: 4384-2924

**Sergey A. Morozov**, Adjunct; ORCID: 0000-0001-8069-6148;  
eLibrary SPIN: 5906-6012

**Irina A. Svistunova**; ORCID: 0000-0003-1670-2720;  
eLibrary SPIN: 4979-1805; e-mail: mackary@yandex.ru

**\*Vitaly V. Shkarupa**; address: 6, Akademika Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0001-6162-1834;  
eLibrary SPIN: 3549-1488

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>

Обзорная статья

# Особенности организации оказания в г. Санкт-Петербурге неотложной медицинской помощи в выездной форме

М.Г. Карайланов<sup>1, 2</sup>, М.С. Панфилов<sup>2</sup>, С.Н. Черкасов<sup>3</sup>, И.Г. Прокин<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Развитию первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощи в нашей стране уделяется особое внимание, поскольку своевременное предупреждение развития заболеваний и раннее оказание медицинской помощи гражданам являются первоочередной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением. Национальные проекты и программы в здравоохранении направлены на совершенствование оказания медицинской помощи, профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни. Оказание неотложной медицинской помощи несомненно связано со всеми видами медицинской помощи и является результативным фактором. Своевременное ее оказание способствует благоприятному исходу для каждого пациента. Именно поэтому анализ опыта организации оказания неотложной медицинской помощи в выездной форме в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, имеет важнейшее значение. Цель исследования — провести анализ организации оказания неотложной медицинской помощи в выездной форме в Санкт-Петербурге и выявить ее особенности. Материалами исследования послужили проанализированные приказы Минздрава России, распоряжения Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, открытые литературные источники, медицинская документация отделения скорой медицинской помощи медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. В результате проведенного анализа и на основании полученных данных разработаны предложения по совершенствованию организации оказания неотложной медицинской помощи в выездной форме в Санкт-Петербурге с учетом имеющихся недостатков.

**Ключевые слова:** бригада; кабинет; неотложная медицинская помощь; пациент; первичная медико-санитарная помощь; скорая медицинская помощь.

## Как цитировать

Карайланов М.Г., Панфилов М.С., Черкасов С.Н., Прокин И.Г. Особенности организации оказания в г. Санкт-Петербурге неотложной медицинской помощи в выездной форме // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>

Review Article

# Features of organizing the provision of emergency medical care on-site in the city of Saint Petersburg

Mikhail G. Karailanov<sup>1, 2</sup>, Mikhail S. Panfilov<sup>2</sup>, Sergey N. Cherkasov<sup>3</sup>, Igor' G. Prokin<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Special attention is paid to the development of primary health care and emergency medical care in our country, since timely prevention of the development of diseases and early provision of medical care to citizens is a priority task facing the domestic healthcare system. National projects and programs in healthcare are aimed at improving the provision of medical care, preventing diseases and promoting a healthy lifestyle. Providing emergency medical care is undoubtedly associated with all types of medical care and is an effective factor. Timely provision of emergency medical care contributes to a favorable outcome for each patient. That is why the need to analyze the experience of organizing the provision of emergency medical care on-site in a medical organization providing primary health care is of utmost importance. The purpose of the study is to analyze the organization of emergency medical care on-site in the city of St. Petersburg and identify its features. The research materials included analyzed orders of the Russian Ministry of Health, orders of the Health Committee of the city of St. Petersburg, open literary sources, and medical documentation of the emergency department of a medical organization providing primary health care. As a result of the analysis and based on the data obtained, proposals were developed to improve the organization of emergency medical care on-site in the city of St. Petersburg, taking into account the existing shortcomings.

**Keywords:** brigade; cabinet; emergency; emergency medical care; patient; primary health care.

## To cite this article

Karailanov MG, Panfilov MS, Cherkasov SN, Prokin IG. Features of organizing the provision of emergency medical care on-site in the city of Saint Petersburg. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):69–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>

Received: 01.10.2023

Accepted: 08.01.2024

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>

科学审查

# 在圣彼得堡组织以流动形式提供紧急医疗服务的特点

Mikhail G. Karailanov<sup>1, 2</sup>, Mikhail S. Panfilov<sup>2</sup>, Sergey N. Cherkasov<sup>3</sup>, Igor' G. Prokin<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

## 简评

我国特别重视初级医疗服务和紧急医疗服务的发展，因为及时预防疾病的发展并及早向公民提供医疗援助是国家保健面临的首要任务。国家保健项目和方案旨在改善医疗服务的提供、预防疾病和促进健康的生活方式。提供紧急医疗服务无疑与所有类型的医疗保健服务有关，也是一个富有成效的因素。及时提供急诊医疗服务有助于为每位患者带来良好的治疗效果。因此，对提供初级医疗服务的医疗机构以流动形式组织紧急医疗服务的经验进行分析至关重要。本研究旨在分析圣彼得堡以流动形式组织的紧急医疗服务，并确定其特点。研究材料分析了俄罗斯卫生部的命令、圣彼得堡政府保健委员会的命令、公开文献资料、提供初级医疗服务和卫生保健的医疗机构急诊科的医疗记录。根据所作的分析和获得的数据，考虑到现有的不足之处，提出了改进圣彼得堡流动式紧急医疗服务组织的建议。

**关键词：**大队；办公室；紧急医疗服务；病人；初级保健；紧急医疗救援。

## To cite this article

Karailanov MG, Panfilov MS, Cherkasov SN, Prokin IG. 在圣彼得堡组织以流动形式提供紧急医疗服务的特点. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):69–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar572380>

收到: 01.10.2023

接受: 08.01.2024

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В государственной политике Российской Федерации на первом месте стоит забота о безопасности населения страны. Это проявляется не только в предотвращении угроз национальной безопасности и обеспечении порядка на всей территории страны, но и в медицинском обслуживании граждан, которое помимо сохранения жизни направлено на увеличение ее продолжительности.

В Российской Федерации утверждены четыре вида медицинской помощи, каждому из которых правительство уделяет повышенное внимание, особенно развитию первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и скорой медицинской помощи (СкМП), поскольку своевременное предупреждение развития заболеваний и раннее оказание медицинской помощи гражданам являются первоочередной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением.

Национальный проект «Здравоохранение» направлен на совершенствование оказания медицинской помощи, профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни. С 2022 г. составной его частью является проект «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации», главная цель которого заключается в совершенствовании доступности и качества медицинской помощи.

К наиболее важным вопросам этого проекта относятся:

- оснащение современным медицинским оборудованием;
- проведение капитальных ремонтов;
- ликвидация кадрового дефицита;
- реализация проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей ПМСП»;
- переход на электронный документооборот;
- увеличение охвата граждан диспансеризацией и профилактическими медицинскими осмотрами;
- организация систематической иммунизации населения как против сезонных заболеваний, так и особо опасных инфекций;
- своевременное выявление злокачественных новообразований.

С целью обеспечения оптимальной доступности медицинской помощи, повышения ее эффективности и качества, а также повышения уровня удовлетворенности пациентов и снижения затрат с использованием «бережливых технологий» внедрены государственные программы Санкт-Петербурга:

1. «Развитие здравоохранения Санкт-Петербурга».

2. «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

Наряду с этим была проведена модернизация системы оказания неотложной медицинской помощи (НМП) пациентам как при посещении ими медицинской организации, оказывающей ПМСП, так и за ее пределами (на дому) [1–3].

*Цель исследования* — провести анализ организации оказания НМП в выездной форме в Санкт-Петербурге и выявить ее особенности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы приказы Минздрава России, распоряжения Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, открытые литературные источники, медицинская документация отделения скорой медицинской помощи (ОтСкМП) медицинской организации, оказывающей ПМСП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распоряжением Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга № 586-р от 29 декабря 2016 «Об организации оказания НМП в выездной форме» была организована работа по оказанию НМП в медицинских организациях г. Санкт-Петербурга, оказывающих ПМСП. В связи с этим были созданы кабинеты неотложной медицинской помощи (КНМП) в выездной форме (на дому) в каждой медицинской организации. Необходимое количество ставок врачей-специалистов рассчитывалось исходя их количества прикрепленного населения, средней расчетной нагрузки на одну бригаду КНМП и протяженности обслуживаемой территории. По состоянию на 2023 г. КНМП были организованы в 39 медицинских учреждениях Санкт-Петербурга. Штатная численность медицинских работников составляет около 262 человек.

Выездные бригады КНМП были сформированы не только из врачей-терапевтов, врачей-специалистов или фельдшеров медицинской организации, но и врачей, фельдшеров СкМП, имеющих сертификат (аккредитацию) по специальности «скорая и неотложная помощь» (СкНМП).

Перед врачами-специалистами КНМП были поставлены следующие основные задачи:

- 1) оказание медицинской помощи взрослому населению в неотложной форме;
- 2) оформление рецептов пациентам;
- 3) организация медицинской эвакуации пациентов;
- 4) констатация смерти пациентов вне часов работы медицинской организации.

Учитывая данные обстоятельства, деятельность КНМП в разных медицинских организациях города была организована либо в рамках самостоятельного структурного подразделения, либо в составе ОтСкМП.

Для осуществления выездов к месту вызова было утверждено транспортное средство категории «В», типа «Lada Largus», оснащенное жесткими носилками с возможностью их размещения в салоне автомобиля. В 2023 г. количество автомобилей в Санкт-Петербурге, утвержденное Комитетом по здравоохранению, составило 50 шт.

Тем же распоряжением комитета был регламентирован список поводов к вызову бригады КНМП, который включает в себя те состояния, которые не требуют оказания медицинской помощи в экстренной форме.

В медицинских организациях первичного звена, имеющих в своем составе ОтСкМП, КНМП был введен их структуру. График работы КНМП, как правило, 12-часовой, поскольку наибольшее количество вызовов в неотложной форме приходится на первую половину суток, однако в некоторых учреждениях работа организована в круглосуточном режиме. На вызов направляется один медицинский работник (врач или фельдшер) с необходимым набором лекарственных средств и медицинских изделий, утвержденным руководителем медицинской организации в соответствии с потребностями и рекомендуемым табелем оснащения выездных бригад КНМП.

После внедрения в 2018 г. КНМП в систему здравоохранения Санкт-Петербурга во многих медицинских организациях произошла оптимизация ОтСкМП, а именно была сокращена часть бригад СкМП. В целях сохранения доступности оказания медицинской помощи была проведена работа по усилению контроля за тщательной дифференцировкой вызовов по поводам. Вызовы, поступающие во время работы КНМП, требующие оказания медицинской помощи в неотложной форме, стали передаваться на исполнение бригадам КНМП. Это позволило снизить нагрузку на бригады СкМП, перераспределив часть вызовов в неотложной форме на КНМП, и тем самым обеспечить условия для осуществления вызовов в экстренной форме бригадами СкМП без снижения доступности медицинской помощи.

Прием вызовов от населения и последующую их передачу бригадам КНМП осуществляет фельдшер (медицинская сестра) по приему вызовов (ФППВ) как в случае организации КНМП в качестве структурного подразделения медицинской организации, так и в составе ОтСкМП [4–8].

Запись вызовов осуществляется в журнале вызовов НМП (адаптированная учетная форма № 109/у) по следующим параметрам:

- дата поступления вызова;
- время приема вызова;
- время передачи вызова;
- ФИО пациента;
- возраст пациента;
- адрес вызова;
- повод к вызову;
- диагноз и ряд других параметров, в том числе временных.

В современных условиях цифровизации и роботизации процессов обращения пациентов за ПМСП, когда вызов осуществляется только через единую региональную «информационно-справочную службу 122», прием вызовов от пациентов, требующих оказания им медицинской помощи в неотложной форме, неизбежно осуществляется ФППВ ОтСкМП [9]. Более того, тщательная

дифференцировка вызовов по поводам подразумевает наличие среднего медицинского образования и сертификата (аккредитации) по специальности «СкНМП».

В свою очередь, медицинский работник КНМП после выполнения вызова оформляет медицинскую документацию на пациента в соответствии с установленной формой № 025/у, которая на сегодняшний день заполняется в электронной форме в медицинской информационной системе с использованием электронной цифровой подписи.

Следует подчеркнуть, что внедренная правительством Санкт-Петербурга система «Управление СкМП», как и автоматическое рабочее место врача СкМП (планшет), которым оснащено каждое ОтСкМП в г. Санкт-Петербурге, направлена на автоматизацию процессов и исключение бумажного документооборота. Однако данная система не включает в себя возможности ведения документации для врача КНМП в электронном виде. Ведение журнала вызовов НМП осуществляется в бумажном виде.

Во время обслуживания вызова у специалиста КНМП имеются следующие возможности относительно дальнейшей маршрутизации пациента [10–14]:

- оставить пациента на месте (после эффективно оказанной медицинской помощи пациент остается дома с дальнейшим динамическим наблюдением участкового врача или без динамического наблюдения);
- направить пациента в стационар (в случае, когда имеются для этого медицинские показания или риски развития);
- вызвать бригаду СкМП «в помощь» (в том случае, когда оказанная помощь неэффективна, состояние пациента ухудшается и ему требуется медицинская помощь в экстренной форме, в этом случае специалист КНМП дожидается бригаду СкМП у пациента, оказывая ему всю необходимую медицинскую помощь).

Следует отметить, что в последних двух случаях специалист КНМП вызывает бригаду СкМП, которая при условии ее вызова «в помощь» оказывает пациенту необходимую медицинскую помощь в соответствии с тяжестью его состояния и осуществляет медицинскую эвакуацию пациента в стационар либо в случае ее вызова с поводом «сопровождение» осуществляет медицинскую эвакуацию пациента в стационар без применения сложных медицинских манипуляций.

Учитывая все вышеперечисленное, в организации деятельности КНМП имеется ряд основных устойчивых проблем, требующих дополнительных организационных решений, к которым необходимо отнести следующие:

- 1) кадровый дефицит;
- 2) увеличение сроков оказания медицинской помощи;
- 3) нерациональное использование бригад СкМП.

**Кадровый дефицит** носит системный характер, во-первых потому, что должность «врач-специалист КНМП» влечет за собой отсутствие возможности



повышения квалификации по имеющейся у него специальности (терапия, хирургия, неврология и т. д.), а во-вторых, процесс внутреннего совмещения врачей (фельдшеров) СкМП не всегда возможен ввиду довольно плотного суточного графика по основной специальности. Аналогичная ситуация наблюдается и у врачей-терапевтов. По состоянию на 2023 г. количество трудоустроенных сотрудников в КНМП по основному месту работы составляло 57 человека. Остальные ставки были заняты медицинскими работниками, оформленными по внутреннему совместительству (как правило, сотрудниками СкМП), либо оставались вакантными.

**Увеличение сроков оказания медицинской помощи** тесно связано с этапом приема вызова. Поводы к вызову в неотложной форме, относящиеся к СкМП и КНМП, в целом практически схожи или имеют незначительные различия. Данное обстоятельство часто приводит к некорректной дифференцировке вызова фельдшером по приему вызовов и, как следствие, увеличению сроков оказания медицинской помощи в тех случаях, когда к пациенту направляют бригаду КНМП с нормативом прибытия до 2 ч. В этот период у пациента довольно часто развиваются осложнения или состояния, требующие оказания СкМП в экстренной форме с последующей медицинской эвакуацией.

Некорректная дифференцировка вызовов происходит по следующим причинам:

- вызывающий не в состоянии ответить на уточняющие вопросы и называет только ведущий синдром (например: «болит живот», «болит грудь», «рвота» и т. д.);
- вызывающий просит оказать СкМП не себе и не может ответить на уточняющие вопросы;
- вызывающий недооценивает соматическое состояние и на уточняющие вопросы отвечает неуверенно или односложно.

Вместе с тем длительный разговор (более 2 мин) с вызывающим приводит к нарушению оперативности приема параллельно поступающих звонков.

В дополнение к вышесказанному существенное увеличение сроков оказания медицинской помощи происходит из-за невозможности осуществления медицинской эвакуации пациентов силами КНМП. И ожидание приезда бригады СкМП, не покидая пациента, приводит к неизбежным задержкам выполнения других вызовов.

Отсутствие возможности осмотра пациента и оказания ему медицинской помощи в салоне санитарного транспорта по причине конструктивных особенностей и санитарно-гигиенических аспектов автомобиля неизбежно приводит не только к конфликтам пациентов с медицинским персоналом, но и влияет на скорость оказания медицинской помощи. Это наблюдается в тех случаях, когда пациент на момент совершения вызова находится в квартире, а к моменту приезда бригады КНМП находится вне квартиры (на улице, лестничной клетке и т. д.), когда при этом отсутствует возможность осмотра пациента в помещении.

Схожие конфликтные ситуации, так же как и увеличение сроков оказания медицинской помощи, наблюдаются в случаях, когда пациент настроен на госпитализацию (при имеющихся у него поводах) или уже имеет на руках направление на госпитализацию от участкового врача, о чем сообщает только после приезда бригады КНМП.

Исходя из перечисленных особенностей можно сделать вывод, что сам факт совершения телефонного звонка в ОтСкМП расценивается пациентом как неминуемый приезд полноценной бригады СкМП, которая окажет ему медицинскую помощь и в случае необходимости незамедлительно осуществит медицинскую эвакуацию в стационар.

**Нерациональное использование бригад СкМП** тесно связано с отсутствием подготовки медицинских сотрудников, трудоустроенных в КНМП по специальности «СкМП» или «СкНМП», что существенно сказывается на результатах работы. Для оценки использования бригад СкМП нами был проведен сравнительный анализ выполненных вызовов и результатов их завершения сотрудниками КНМП в разрезе специалистов (врачей), не имеющих подготовки по специальности «СкМП», и специалистов (врачей, фельдшеров), имеющих подготовку по специальности «СкМП» или «СкНМП».

Аналізу подверглась медицинская документация ОтСкМП медицинской организации, оказывающей ПМСП в Санкт-Петербурге, с количеством прикрепленного населения 50 тыс. за период с 01.01.2019 по 31.12.2022 г. (табл. 1).

Кроме указанных материалов были проанализированы журналы вызовов СкМП (ф. 109/у) за 2019–2022 гг.

Дополнительно проанализированы случаи взаимодействия специалистов КНМП и бригад СкМП, а именно вызовы, переданные медицинскими работниками КНМП

**Таблица 1.** Структура и объем исследуемых материалов

**Table 1.** Structure and volume of materials studied

№	Наименование медицинской документации	Количество медицинской документации
1	Вкладыш в карту амбулаторного больного (ф. 025-у)	14303
2	Карта вызова СкМП (ф. 110/у)	9603
3	Сопроводительный лист (ф. 114/у)	8200
Итого медицинской документации		32106

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика деятельности медицинского персонала КНМП**Table 2.** Comparative characteristics of the activities of medical personnel of the KNMP

	Выполненные мероприятия	Специалисты 1*	Специалисты 2**
1	Общее количество выполненных вызовов КНМП	5722	8582
2	Количество пациентов, направленных на госпитализацию	4362	3838
2.1	Из них количество необоснованных диагнозов и/или отсутствие показаний к госпитализации	1872	279
3	Количество вызовов «в помощь»	964	439
3.1	Из них количество случаев, когда не требовалось оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной форме	446	12
4	Количество пациентов, оставленных на месте после оказания медицинской помощи	396	4305

*Примечание.* \* — врачи-специалисты без сертификата (аккредитации) по специальности «СкМП» (врач-терапевт, врач-хирург, врач-невролог); \*\* — врачи, фельдшера, имеющие сертификат (аккредитацию) по специальности «СкМП» (врач СкМП, фельдшер СкМП).

на исполнение бригадам СкМП с поводами «сопровождение» и «в помощь» (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о превышении количества выполненных вызовов «специалистами 2» над количеством выполненных вызовов «специалистами 1» на 33,3 %, что обусловлено количеством дежурств.

Общее количество пациентов, направленных на госпитализацию «специалистами 1», составляет 76,2 %, «специалистами 2» — 44,7 % от общего количества выполненных вызовов по каждой категории специалистов отдельно.

Данные об общем количестве необоснованных диагнозов и/или отсутствии показаний для госпитализации были получены из карт вызовов СкМП в тех случаях, когда медицинский работник КНМП вызывал бригаду СкМП с поводом «сопровождение», однако установленный им диагноз или состояние пациента не являлись основанием для госпитализации. Количество таких случаев у «специалистов 1» составляет 42,9 % от общего количества пациентов, направленных на госпитализацию, у «специалистов 2» — 7,2 % по каждой категории специалистов отдельно.

Общее количество вызовов бригады СкМП «в помощь» получено из карт вызовов и журнала вызовов СкМП. У «специалистов 1» количество вызовов «в помощь» составляет 16,8 % от общего количества выполненных вызовов, у «специалистов 2» — 5,1 % по каждой категории специалистов отдельно.

Количество случаев вызова бригады СкМП, не требующих оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной форме у «специалистов 1» составляет 46,2 % от общего количества вызовов «в помощь», у «специалистов 2» — 2,7 % по каждой категории специалистов отдельно.

Количество пациентов, оставленных на месте после оказания им медицинской помощи, состояние которых не подразумевало вызова им бригады СкМП, у «специалистов 1» составляет 6,9 % от общего количества

выполненных вызовов, у «специалистов 2» — 50,1 % по каждой категории специалистов отдельно.

Таким образом, эффективность использования кадровых ресурсов без подготовки по специальности «СкМП» ниже в сравнении со специалистами, имеющими подготовку по этой специальности. Данная закономерность наблюдается в большинстве случаев вызова бригад СкМП медицинскими работниками КНМП, а именно нерациональное использование бригад СкМП, приводящее к последующему выраженному снижению доступности СкМП в виде задержек в направлении бригад СкМП для выполнения других вызовов. Это связано с гипердиагностикой или ошибочной (неправильной) оценкой соматического состояния пациентов по причине недостаточного уровня профессиональных навыков и знаний специалистов без подготовки по специальности «СкМП».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал необходимость изменения подхода к организации оказания НМП путем предоставления сотрудникам КНМП возможности медицинской эвакуации пациентов в стационар в случаях, когда соматическое состояние пациента позволяет это сделать без применения сложных медицинских манипуляций. Это повысит доступность медицинской помощи как в неотложной, так и в экстренной форме, без потери времени на передачу пациента бригаде СкМП для медицинской эвакуации, особенно в случаях направления пациентов в стационар участковой службой. Последнее будет иметь решающее значение в существенном снижении случаев использования общепрофильных врачебных и фельдшерских бригад СкМП в качестве санитарного транспорта и тем самым повысит возможность максимально эффективно использовать бригады СкМП в тех случаях, когда пациентам необходимо оказать медицинскую помощь именно в экстренной форме.

Важнейшим обстоятельством в организации оказания НМП будут разработка и утверждение научно обоснованной дифференцировки поводов к вызову на экстренные и неотложные. Также следует разделить потоки экстренных и неотложных вызовов, когда бригады СкМП выполняют только вызовы в экстренной форме, а вызовы в неотложной форме выполняют только бригады КНМП. Это позволит без потери доступности рационально использовать ресурсы здравоохранения, сократить сроки и повысить эффективность оказываемой медицинской помощи.

Вместе с тем необходимым шагом в усовершенствовании оказания НМП послужит внесение изменений в распоряжение Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга № 586-р от 29 декабря 2016 г. «Об организации оказания неотложной медицинской помощи в выездной форме» как единственного на сегодняшний день документа, регламентирующего организацию оказания НМП в выездной форме, в части более точной дифференцировки поводов к вызову, а также введение должностей «врач неотложной помощи» и «фельдшер неотложной помощи» с обязательной подготовкой медицинского работника по специальности «СкМП» или «СкНМП» и возможностью получения периодической аккредитации (повышение квалификации) в соответствии с действующим законодательством.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Русев И.Т., Карайланов М.Г., Прокин И.Г., Кузьмин С.Г. Организация оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях на примере мегаполиса // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 144–147. EDN: YJMFTZ
2. Карайланов М.Г., Федоткина С.А., Маликова Е.А. Организационно-методический подход к оценке эффективности первичной медико-санитарной помощи на современном этапе // В мире научных открытий. 2016. № 8 (80). С. 63–80.
3. Русев И.Т., Карайланов М.Г. Оценка эффективности медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь // Научная дискуссия: вопросы медицины. 2016. № 3 (34). С. 96–100. EDN: VOCDFJ
4. Никонова Е.М., Оберемок С.Е., Шатохина Я.П. Проблемы вызова «скорой помощи»: права и обязанности, как службы скорой медицинской помощи, так и пациента // Вестник Луганского национального университета имени Владимира Даля. 2019. № 5 (23). С. 121–123.
5. Жуков А.Е., Петровский И.Д., Тиунов В.К., Нелюбин В.В. Качественный анализ повторных вызовов на фактор улучшения диагностического процесса на догоспитальном этапе // Скорая медицинская помощь. 2004. № 1 (4). С. 54–55.
6. Полищук Н.О. Информационная система поддержки принятия решений для диспетчеров станций скорой медицинской помощи. В сб.: Материалы всероссийской научно-практической конференции «Информационные системы и технологии в моделировании и управлении». Симферополь: АРИАЛ, 2017. С. 62–69. EDN: YVQJVP

Кроме того, в целях повышения оперативного взаимодействия, сокращения времени записи и передачи вызовов между бригадой КНМП и бригадой СкМП необходимым шагом в усовершенствовании организации оказания НМП послужат обеспечение специалистов КНМП мобильным автоматическим рабочим местом (планшетом) и предоставление возможности работы в Государственной информационной системе Санкт-Петербурга «Управление СкМП СПб».

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. М.Г. Карайланов — концепция и дизайн исследования, обработка материала (вклад 30 %); М.С. Панфилов — написание текста, обработка материала (вклад 30 %); С.Н. Черкасов — концепция и дизайн исследования, обработка материала (вклад 20 %); И.Г. Прокин — обзор литературы, написание текста (вклад 20 %).

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

7. Сульдин А.М., Салманов Ю.М., Брынза Н.С. Об опыте переадресации неотложных состояний со службы скорой медицинской помощи на территориальные амбулаторно-поликлинические учреждения // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т. 1, № 6 (28). С. 45–47. EDN: WMDOSH
8. Пайков В.Л., Ишметов Р.П., Акчурина И.И. Причины непрофильной обращаемости взрослого городского населения за скорой медицинской помощью // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 1. С. 105–108. doi: 10.17750/KMJ2015-105
9. Берсенева Е.А., Лалабекова М.В., Черкасов С.Н., Мешков Д.О. Территориальные особенности обращаемости за первичной медико-санитарной помощью // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10, № 1. С. 43–47. EDN: XWZEDR doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).43-47
10. Бобрович В.В., Богатова И.В., Татауров Д.Б., Шильникова Н.Ф. Некоторые подходы к организации скорой медицинской помощи на уровне субъекта Российской Федерации // Скорая медицинская помощь. 2018. Т. 19, № 2. С. 64–68. EDN: UUBQYR doi: 10.24884/2072-6716-2018-19-2-64-68
11. Власова О.В. Проблемы организации скорой медицинской помощи // Наука и практика регионов. 2018. № 3 (12). С. 86–91. EDN: VARGYT
12. Горбунов В.И., Возженникова Г.В., Артеменко Ю.И., Камардин С.В. Организация скорой и неотложной медицинской помощи населению (литературный обзор) // Врач скорой помощи. 2017. № 10. С. 49–75.

13. Фаршатов Р.С., Кильдебекова Р.Н. Методические подходы к организации экстренной и неотложной помощи // Скорая медицинская помощь. 2014. Т. 15, № 3. С. 18–21. EDN: TNEQWF

## REFERENCES

1. Rusev IT, Karailanov MG, Prokin IG, Kuzmin SG. Organization of provision of primary health care in an outpatient setting on the example of a metropolis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(3(55)):144–147. (In Russ.) EDN: YJMFTZ
2. Karailanov MG, Fedotkina SA, Malikova EA. Organizational and methodological approach to assessing the effectiveness of primary health care at the present stage. *In the world of scientific discoveries*. 2016;(8(80)):63–80. (In Russ.)
3. Rusev IT, Karailanov MG. Evaluation of the effectiveness of a medical organization providing primary health care. *Scientific discussion: questions of medicine*. 2016;(3(34)):96–100. (In Russ.) EDN: VOCDFJ
4. Nikonova EM, Oberemok SE, Shatokhina YaP. Problems of calling an ambulance: rights and responsibilities of both the emergency medical service and the patient. *Vestnik Luganskogo natsional'nogo universiteta imeni Vladimira Dalya*. 2019;(5(23)):121–123. (In Russ.)
5. Zhukov AE, Petrovsky ID, Tiunov VK, Nelyubin VV. Qualitative analysis of repeated calls on the factor of improving the diagnostic process at the prehospital stage. *Emergency medical care*. 2004;(1(4)):54–55. (In Russ.)
6. Polishchuk NO. Information decision support system for dispatchers of emergency medical care stations. In: *Materials of the All-Russian scientific and practical conference "Information systems and technologies in modeling and control"*. Simferopol: ARIAL Publ.; 2017:62–69. (In Russ.) EDN: YVQJJP
7. Suldin AM, Salmanov YuM, Brynza NS. On the experience of re-directing emergencies from emergency medical services to territo-

14. Мирошниченко А.Г., Алимов Р.Р. Сравнительный анализ показателей доступности и качества помощи врача скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. 2018. Т. 19, № 3. С. 8–12. EDN: YAUXNZ

- rial outpatient clinics. *Eurasian Scientific Association*. 2017;1(6(28)):45–47. (In Russ.) EDN: WMDOSH
8. Paykov VL, Ishmetov RP, Akchurina II. Reasons for non-core use of emergency medical care by the adult urban population. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(1):105–108. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2015-105
9. Berseneva EA, Lalabekova MV, Cherkasov SN, Meshkov DO. Territorial features of seeking primary health care. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2017;10(1):43–47. (In Russ.) EDN: XWZEDR doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).43-47
10. Bobrovich VV, Bogatova IV, Tataurov DB, Shilnikova NF. Some approaches to organizing emergency medical care at the level of a constituent entity of the Russian Federation. *Emergency medical care*. 2018;19(2):64–68. (In Russ.) EDN: UUBQYR doi: 10.24884/2072-6716-2018-19-2-64-68
11. Vlasova OV. Problems of organizing emergency medical care. *Science and practice of regions*. 2018;(3(12)):86–91. (In Russ.) EDN: VARGYT
12. Gorbunov VI, Vozzhennikova GV, Artemenko Yul, Kamardin SV. Organization of ambulance and emergency medical care to the population (literature review). *Emergency Doctor*. 2017;10:49–75. (In Russ.)
13. Farshatov RS, Kildebekova RN. Methodological approaches to organizing emergency and urgent care. *Emergency medical care*. 2014;15(3):18–21. (In Russ.) EDN: TNEQWF
14. Miroshnichenko AG, Alimov RR. Comparative analysis of indicators of accessibility and quality of emergency medical care. *Emergency medical care*. 2018;19(3):8–12. (In Russ.) EDN: YAUXNZ

## ОБ АВТОРАХ

\***Михаил Георгиевич Карайланов**, докт. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6584-9492; eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300; Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: karaylanov@mail.ru

**Михаил Сергеевич Панфилов**, соискатель ученой степени; ORCID: 0009-0003-8933-1534; eLibrary SPIN: 6291-5980; e-mail: mishapetrov@list.ru

**Сергей Николаевич Черкасов**, докт. мед. наук; ORCID: 0000-0003-1664-6802; eLibrary SPIN: 5392-9889; e-mail: cherkasovsn@mail.ru

**Игорь Генрихович Прокин**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8153-2644; eLibrary SPIN: 3913-2133; e-mail: prokinigor@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\***Mikhail G. Karailanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6584-9492; eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300; Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: karaylanov@mail.ru

**Mikhail S. Panfilov**, competitor of a scientific degree; ORCID: 0009-0003-8933-1534; eLibrary SPIN: 6291-5980; e-mail: mishapetrov@list.ru

**Sergey N. Cherkasov**, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-1664-6802; eLibrary SPIN: 5392-9889; e-mail: cherkasovsn@mail.ru

**Igor' G. Prokin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8153-2644; eLibrary SPIN: 3913-2133; e-mail: prokinigor@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



УДК 618.146-002.446

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

Обзорная статья

# Стратегии скрининга и профилактики рака шейки матки

Н.Д. Садовая, А.А. Безменко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация в отношении рака шейки матки расценивается как неудовлетворительная: уровень заболеваемости является одним из самых высоких в Европе при сохранении тенденции к росту показателей как заболеваемости, так и смертности. В 2021 г. зарегистрировано 12 201 новый случай злокачественного поражения шейки матки, 6322 женщины в нашей стране умерли от данного заболевания, коэффициент смертности составлял 9,6 на 100 тыс. женщин. При этом рак шейки матки является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которую в настоящее время возможно предотвратить благодаря вакцинации, также это заболевание удовлетворяет всем требованиям для проведения популяционного скрининга с целью вторичной профилактики. Масштабная вакцинация от вируса папилломы человека и правильно организованный популяционный скрининг в Австралии позволил в 2020 г. сократить смертность от рака шейки матки до 2 случаев на 100 тыс. женщин. Если в стране будут и дальше придерживаться избранного курса, к 2034 г. число летальных исходов составит менее 1 на 100 тыс. в год. В статье приведен анализ актуальных подходов к скринингу и профилактике рака шейки матки во всем мире с целью определения наиболее эффективной стратегии. Есть уверенность, что совместные действия в сфере организации здравоохранения, мотивированных медицинских работников и заинтересованных в своем здоровье женщин приведут к положительной динамике в отношении борьбы с раком шейки матки в нашем государстве.

**Ключевые слова:** вакцинация от ВПЧ; вирус папилломы человека; ВПЧ; дисплазия шейки матки; цервикальный скрининг; рак шейки матки; скрининг.

## Как цитировать

Садовая Н.Д., Безменко А.А. Стратегии скрининга и профилактики рака шейки матки // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 77–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

Review Article

# There are strategies for screening and prevention of cervical cancer

Nataliya D. Sadovaya, Aleksandr A. Bezmenko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The epidemiological situation of cervical cancer is assessed as unsatisfactory in Russia. The morbidity rate is one of the highest in Europe, and morbidity and mortality rates continue to increase. There were 12,201 new cases of cervical malignant lesions, 6,322 women in our country died from this disease, and the mortality rate was 9.6 per 100,000 women in 2021. At the same time, cervical cancer is one of the few nosological forms of malignant neoplasms that can currently be prevented through vaccination. The disease is suitable for population screening for secondary prevention. Large-scale vaccination against human papillomavirus and properly organized population screening have reduced the mortality rate from cervical cancer to 2 cases per 100 thousand women in 2020 in Australia. If the country continues to stay the course, by 2034 the number of fatalities will be less than 1 in 100,000 per year. The article provides an analysis of current approaches to screening and prevention of cervical cancer worldwide to determine a more effective strategy. We anticipate that the collaborative actions of a health care organization, motivated health care providers, and women interested in their health will lead to a positive trend in cervical cancer prevention in our state.

**Keywords:** cervical cancer; cervical dysplasia; cervical screening; HPV; HPV vaccination; human papillomavirus; screening.

## To cite this article

Sadovaya ND, Bezmenko AA. There are strategies for screening and prevention of cervical cancer. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):77–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

Received: 09.11.2023

Accepted: 29.12.2023

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

科学审查

# 宫颈癌筛查和预防策略

Nataliya D. Sadovaya, Aleksandr A. Bezmenko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

在俄罗斯联邦，宫颈癌的流行病学状况并不令人满意：发病率是欧洲最高的国家之一，发病率和死亡率都呈持续上升趋势。2021年，我国新增宫颈恶性病变病例共计12201例，6322名妇女死于这种疾病，死亡率为每10万名妇女9.6人。宫颈癌是目前可通过接种疫苗预防的少数恶性肿瘤之一。它也符合二级预防人群筛查的所有要求。2020年，在澳大利亚大规模的人类乳头瘤病毒疫苗接种和组织良好的人群筛查已将宫颈癌死亡率降至每10万名妇女中2人死亡。如果该国继续坚持下去，到2034年，每年的死亡人数将低于每10万人中1人。本文分析了目前全球宫颈癌筛查和预防的方法，以确定最有效的策略。我们相信，在医疗保健组织、积极的医疗保健专业人员和关注自身健康的妇女的共同努力下，将为我国宫颈癌防治工作带来积极的趋势。

**关键词：**HPV疫苗接种；人类乳头瘤病毒；HPV；宫颈发育不良；宫颈筛查；宫颈癌；筛查。

## To cite this article

Sadovaya ND, Bezmenko AA. 宫颈癌筛查和预防策略. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):77–85.DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>

收到: 09.11.2023

接受: 29.12.2023

发布日期: 29.03.2024

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения, являясь одной из ведущих причин смертности среди женщин во всем мире: в 2020 г. около 340 000 женщин умерли от этого заболевания. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в Африке, Центральной и Южной Америке, где на долю РШМ приходится 20–30 % всей онкологической патологии у женщин, а средний коэффициент смертности от этого заболевания в 2020 г. составил более 20 на 100 тыс. женщин (рис. 1).

В Российской Федерации ситуация в отношении РШМ также расценивается как неудовлетворительная: уровень заболеваемости является одним из самых высоких в Европе при сохранении тенденции к росту показателей как заболеваемости, так и смертности [1]. В 2021 г. зарегистрировано 12 201 новый случай злокачественного поражения шейки матки, 6322 женщины в нашей стране умерли от данного заболевания, коэффициент смертности составлял 9,6 на 100 тыс. женщин [2].

В то же время многие страны добились ощутимых успехов в борьбе с РШМ: в США, Австралии, Северной и Западной Европе его доля в структуре онкологической патологии у женщин не превышает 5 %, а показатели заболеваемости и смертности (рис. 2) имеют значимую положительную динамику.

Это стало возможным благодаря широкому распространению практики скрининга и включения вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ) в национальный календарь прививок. Принимая во внимание опыт этих стран, ВОЗ определила глобальную стратегию по ликвидации РШМ к 2030 г., включающую три основных направления:

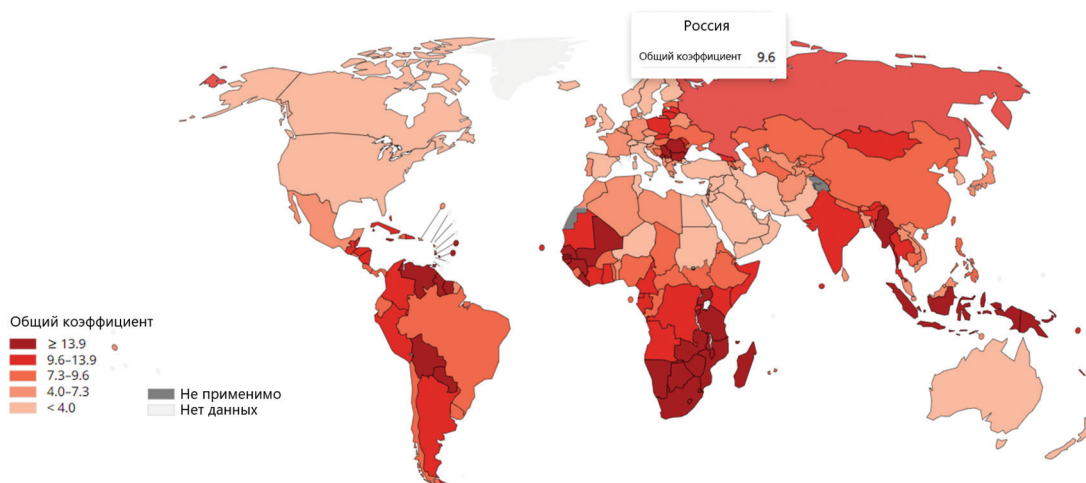
- 1) 90 % охват вакцинацией против ВПЧ девочек к 15 годам;
- 2) 70 % охват скринингом;
- 3) 90 % охват лечением предраковых поражений<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Электронный ресурс. URL: <https://www.who.int>

Установлено, что главным этиологическим фактором злокачественных новообразований шейки матки являются ВПЧ высокого онкогенного риска. К 50 годам 80 % женщин заражаются ВПЧ, и лишь в 1 % случаев развивается РШМ, что указывает на то, что для развития злокачественной опухоли требуются дополнительные предрасполагающие факторы. В настоящее время имеется определенное понимание канцерогенеза шейки матки, но некоторые механизмы остаются еще не до конца изученными и продолжают быть предметом научных исследований.

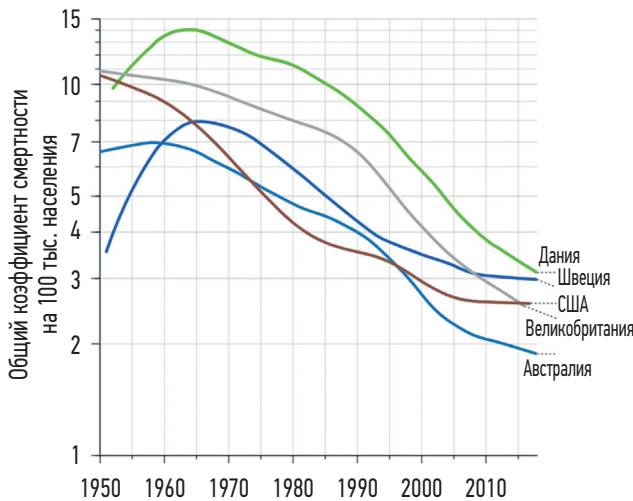
Выделяют следующие этапы в формировании РШМ: инфицирование ВПЧ, персистенция вируса, формирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и инвазия (рис. 3) [3]. Патогенность вируса проявляется преимущественно онкопротеинами, кодируемыми генами *E5*, *E6* и *E7* (рис. 4) [4]. Белок *E5* оказывает влияние на сигнальный путь эпидермального фактора роста и тем самым стимулирует пролиферацию инфицированных клеток. Функция белка *E6* заключается в подавлении активности белка p53 (являющегося супрессором образования злокачественных опухолей), что приводит к ингибированию апоптоза. Белок *E7* аналогично инактивирует белки-супрессоры опухоли pRb, а также блокирует иммунные факторы, обладающие противовирусными свойствами. Таким образом, вирусы могут обходить клеточную и иммунную защиту, одновременно стимулируя пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз [5, 6].

В зависимости от распространения патологического процесса внутриэпителиальное поражение плоского эпителия может быть легкой степени (что соответствует легкой дисплазии — CIN I) и тяжелой (CIN II, CIN III). На каждом из этих этапов возможна прогрессия или регрессия, при этом вероятность регрессии тем меньше, чем больше степень дисплазии. Для процессов инвазии, как правило, недостаточно просто персистенции ВПЧ, необходим ряд сопутствующих факторов риска, как неуправляемых, так и управляемых. Большую роль отводят иммунологической



**Рис. 1.** Общий коэффициент смертности от РШМ в 2020 г. Источник: GLOBOCAN URL: <https://gco.iarc.fr/en>  
**Fig. 1.** Estimated crude mortality rates from cancer cervix uteri in 2020 (females, all ages)





**Рис. 2.** Общий показатель смертности от РШМ на 100 тыс. населения в период 1950–2018 гг. в Дании, Швеции, США, Великобритании, Австралии. Источник: GLOBOCAN URL: <https://gco.iarc.fr/en>

**Fig. 2.** Crude rate mortality from cancer cervix uteri per 100000 from 1950 to 2018 in Denmark, Sweden, USA, United Kingdom, Australia

недостаточности, возникающей при совместном воздействии вирусных частиц и сопутствующих факторов: другие инфекционные заболевания, в том числе инфекции, передаваемые половым путем, ВИЧ-инфекция, беременность, трансплантация органов в анамнезе, иммуносупрессивная терапия [2, 7]. Существует ряд исследований, подтверждающих влияние курения и прием комбинированных оральных контрацептивов на опухолевую прогрессию [7, 8]. Имеются пока еще противоречивые данные в отношении бактериального вагиноза как фактора риска малигнизации [9].

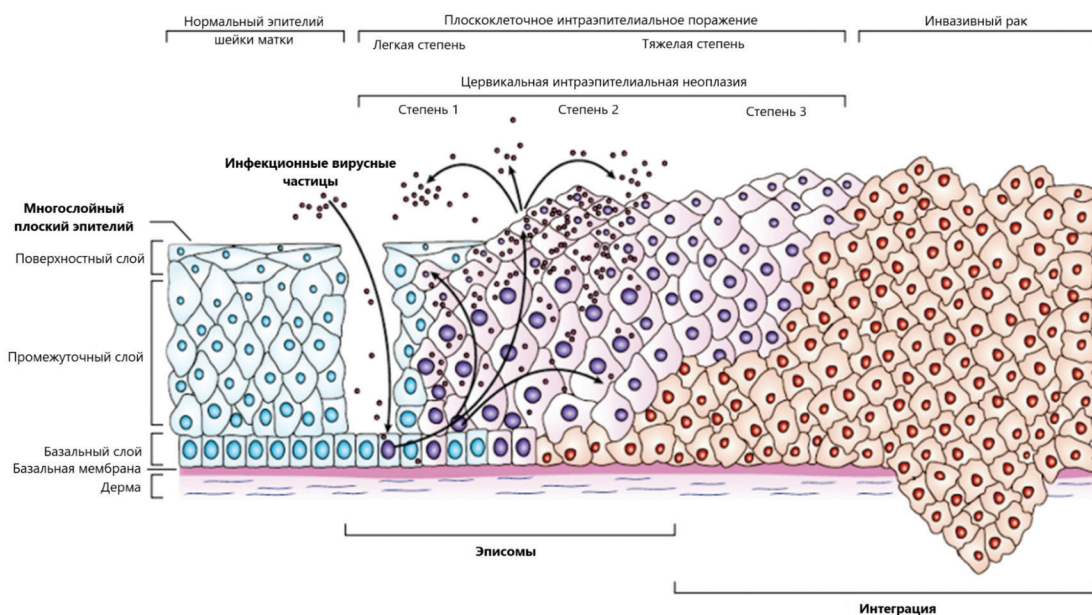
Тем не менее РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которую в настоящее время возможно предотвратить благодаря вакцинации, также заболевание удовлетворяет всем требованиям для проведения популяционного скрининга с целью вторичной профилактики [2, 10].

После определения роли ВПЧ в канцерогенезе шейки матки началась активная работа по созданию вакцины от этой инфекции. В 2006 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США лицензировало первую четырехвалентную вакцину для профилактики РШМ и других патологий (генитальные кондиломы) у женщин [11].

Первой страной, инициировавшей национальную государственную программу вакцинации от ВПЧ, была Австралия, где с 2007 г. начали проводить иммунизацию девочек в возрасте 11–13 лет, до начала половой жизни. С 2013 г. прививку выполняют и мальчикам, что повышает уровень коллективного иммунитета. В результате принятых в стране мер число женщин, у которых диагностирован РШМ, ежегодно сокращается в среднем на 4,5 %. В 2020 г. от РШМ умерли 165 женщин, что соответствует уровню смертности в 2 случая на 100 тыс. женщин<sup>2</sup>. Если Австралия будет и дальше придерживаться избранного курса, к 2034 г. число летальных исходов составит менее 1 на 100 тыс. в год [12].

Результаты вакцинации от ВПЧ были также получены в США, Германии и ряде других европейских стран: заболеваемость от РШМ снизилась в среднем на 75 %, а доля предраковых поражений шейки матки — примерно на 48 % [13].

<sup>2</sup> Электронный ресурс. National Cervical Screening Program monitoring report 2022. URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/ncsp-monitoring-2022/summary>



**Рис. 3.** Патогенез РШМ

**Fig. 3.** Patogenesis of cervical cancer

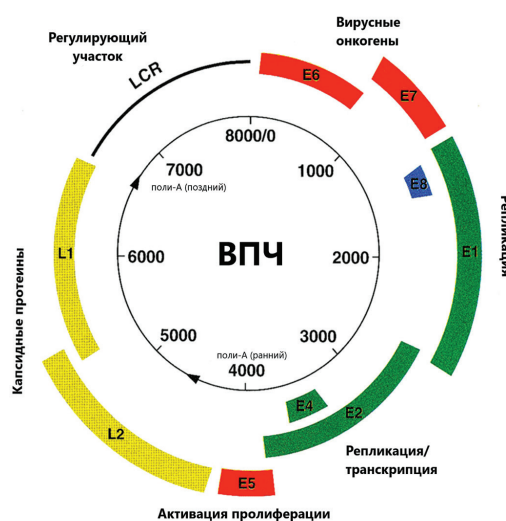
Исследование, проведенное в Англии в 2021 г., показало, что внедрение вакцинации снизило заболеваемость РШМ и тяжелой дисплазии на 90 % среди женщин в возрасте 20 лет, которым она была предложена в возрасте 12–13 лет [14].

В 2012 г. ВОЗ официально рекомендует включение вакцины от ВПЧ в национальные программы иммунизации. По данным на 2018 г., вакцинация от ВПЧ проводится в 80 государствах.

В России на данный момент существует более 50 локальных программ вакцинации от ВПЧ, но она не включена в Национальный календарь профилактических прививок [15, 16]. В настоящее время имеются данные о разработке отечественной вакцины, которая проходит последние этапы клинических испытаний [17]. Возможно, после выпуска препарата иммунизация против ВПЧ будет иметь популяционный характер, что должно отразиться на заболеваемости.

В 2022 г. ВОЗ выпустила рекомендации о переходе на график однодозовой вакцинации от ВПЧ. Результаты исследований показывают, что одна доза вакцины обеспечивает сопоставимую с двух- и трехкратным введением защиту здоровым молодым людям [18–20]. С 2023 г. в Австралии официально была введена практика однократного введения вакцины для молодых людей, эффективность которой можно будет оценить спустя время. При этом для людей с ослабленным иммунитетом рекомендации остаются прежними — они должны получить как минимум две, а желательно и три дозы вакцины.

Следующей эффективной мерой в борьбе с РШМ является скрининг, а его успешность, в свою очередь, зависит от охвата и качества проводимых исследований. Традиционным методом обследования долгое время считалось цитологическое исследование мазка из шейки матки (мазок на атипичные клетки (на онкоцитологию) из шейки матки, PAP-тест) [21]. Но за последние 15 лет были внедрены в практику новые тесты (эффективность которых была доказана), включающие исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ высоких онкогенных типов, визуальный осмотр и проведение пробы с уксусной кислотой (без увеличения). Выбор метода зависит от имеющихся возможностей, но ключевым требованием к любой программе скрининга является высокое качество исследования для получения достоверных и надежных результатов. Цитологическое исследование мазка в этом смысле имеет определенные недостатки из-за возможности ложноотрицательных результатов (чувствительность исследования 66–83 %, специфичность — 60–85 %) [22]. Это связано с рядом факторов: неправильный забор материала, отсутствие фиксации, получение неадекватных мазков (без клеток зоны трансформации), ошибки на этапе лабораторной диагностики. Такие погрешности попытались устранить путем разработки жидкостной цитологии, благодаря которой материал помещается не на предметное стекло, а в специальную транспортную среду.



**Рис. 4.** Строение генома вируса папилломы человека 16-го типа [4]

**Fig. 4.** The structure of the genome of the human papillomavirus type 16

Далее с помощью автоматизированной системы и специальных алгоритмов происходит анализ клеток, равномерно распределенных на стекле в виде монослоя. Метод не является бюджетным, кроме того, до сих пор научно не доказано его преимущество по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [23].

Визуальный метод диагностики тоже не лишен недостатков: субъективность информации, неверная интерпретация полученных данных врачом, зависимость от опыта и обучения.

На таком фоне преимущества ВПЧ-теста как первичного скрининга кажутся очевидными: высокая чувствительность (более 90 %), низкая вероятность ложных результатов из-за отсутствия человеческого фактора. Более того, есть возможность самостоятельного забора материала для исследования при отказе от проведения процедуры гинекологического осмотра вследствие физического и психологического дискомфорта пациентки, что невозможно для цитологического или визуального метода.

Именно благодаря данным преимуществам в последние годы были пересмотрены стратегии скрининга РШМ.

Согласно руководству ВОЗ по скринингу и лечению патологии шейки матки с целью профилактики РШМ от 2021 г., рекомендуется использовать выявление ДНК ВПЧ, а не цитологическое исследование, в качестве первичного скринингового теста. Начинать скрининг необходимо в возрасте 30 лет с периодичностью 5–10 лет и до получения двух отрицательных результатов после 50 лет. Там, где тестирование ДНК на ВПЧ еще не используется, ВОЗ предлагает проводить регулярный скрининг с интервалом в 3 года при использовании визуальной оценки или цитологии<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Электронный ресурс. WHO Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. URL: <https://www.who.int>

В 2020 г. Американское онкологическое общество (ACS) обновило свои рекомендации по скринингу РШМ и внесло ряд изменений, согласно которым предпочтительной стратегией скрининга является первичное тестирование на ВПЧ каждые 5 лет. При этом каждые 5 лет также допускается ко-тестирование, включающее ВПЧ-тест и цитологическое исследование мазка из шейки матки или только мазок на онкоцитологию из шейки матки каждые 3 года, если доступ к первичному тестированию на ВПЧ еще недоступен. Рекомендуемый возраст для начала скрининга — 25 лет (а не 21 год, как было ранее) и до 65 лет включительно. Первичное тестирование на ВПЧ также рекомендуется начинать в возрасте 25 лет, а не в возрасте 30 лет. Лицам старше 65 лет, у которых в анамнезе не было тяжелой дисплазии или более тяжелого заболевания в течение последних 25 лет и которые задокументировали соответствующий отрицательный предварительный скрининг за предыдущие 10 лет, рекомендовано прекратить все скрининговые исследования на РШМ. До тех пор пока первичное тестирование на ВПЧ не станет широкодоступным, цитологические методы скрининга должны оставаться одним из возможных вариантов скрининга, при этом общество выступает за постепенный отказ от цитологических методов скрининга в ближайшем будущем [24].

Американская рабочая группа по профилактике заболеваний (USPSTF) рекомендует начинать скрининг в возрасте 21 года и до 30 лет проводить цитологическое исследование мазков из шейки матки каждые 3 года. У лиц в возрасте 30–65 лет предлагается три стратегии наблюдения: первичное тестирование на ВПЧ каждые 5 лет, только PAP-тест каждые 3 года или совместное тестирование (PAP- и ВПЧ-тест) каждые 5 лет. По мнению рабочей группы, все три стратегии скрининга эффективны и обеспечивают гибкость в выборе метода. Основанием для завершения скрининга являются три последовательных отрицательных результата PAP-теста, два последовательных отрицательных результата ко-тестирования или два последовательных отрицательных результата теста на ВПЧ в течение 10 лет до прекращения скрининга [25].

Целевые группы Американской ассоциации кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP), Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) и Американского общества гинекологической онкологии (SGO) поддерживают рекомендации USPSTF и руководящие принципы скрининга рака шейки матки ACS. При этом ASCCP признает необходимость перехода к первичному скринингу РШМ на основе ВПЧ<sup>4</sup>.

Согласно современным положениям национальной программы цервикального скрининга в Австралии (NCSP), скрининг должен проводиться каждые пять лет в возрасте 25–74 лет с использованием первичного теста на ВПЧ

и частичным генотипированием (16-й и 18-й типы). Данная тактика, по оценке экспертов, не только позволяет снизить заболеваемость, но и является экономически выгодной для государства. Материал для ВПЧ-тестирования может быть получен путем самостоятельного сбора или с помощью медицинского персонала. При положительном результате исследования рекомендуется проведение жидкостной цитологии<sup>5</sup>.

В соответствии с рекомендациями Национального комитета скрининга Соединенного королевства (UK NSC) скрининг выполняется с помощью ВПЧ-тестирования (в том числе с помощью самостоятельного сбора материала) в возрастном диапазоне 25–64 лет. При отрицательном результате рекомендуемый интервал исследования составляет 5 лет. При положительном результате на ВПЧ выполняется цитологическое исследование, которое определит дальнейшую тактику: повторный анализ на ВПЧ через год (при отрицательном результате PAP-теста) или проведение дальнейших диагностических процедур (кольпоскопия)<sup>6</sup>.

Согласно клиническим рекомендациям нашей страны, начиная с 21 года (или спустя 3 года после начала половой жизни) и до 65 лет выполняется цитологическое исследование с трехлетним интервалом. С 30 лет рекомендовано выполнение ко-тестирования (вместе с тестом ВПЧ), но выполнение исследования ПЦР носит рекомендательный характер, который не всегда выполняется и зависит исключительно от желания женщины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие заболеваемость и смертность от РШМ, особенно среди женщин репродуктивного возраста, требуют особых организационных мер на государственном уровне. Профилактика и скрининг РШМ являются важнейшими компонентами комплексной помощи в области репродуктивного здоровья.

Принимая во внимание успешный опыт других стран, значимое снижение заболеваемости и смертности от РШМ следует ожидать после включения вакцины от ВПЧ в национальный календарь прививок. После широкого охвата иммунизацией будет целесообразным рассмотреть возможность начала скрининга с 25 или 30 лет.

Решение проблемы низкого охвата скринингом женского населения возможно с помощью проведения разъяснительной работы, информирования населения о важности диспансеризации и иммунизации, издания популярных печатных материалов, размещения информации в социальных сетях, привлечения средств массовой

<sup>5</sup> Электронный ресурс Clinical guidelines of the Cancer Council (Australia), 2022. URL: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer/cervical-cancer-screening>

<sup>6</sup> Электронный ресурс. UK National Screening Committee. Cervical screening, 2019. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-quarterly-coverage-data-reports-2019>

<sup>4</sup> Электронный ресурс Updated cervical cancer screening guidelines, 2021. URL: <https://www.acog.org>



информации, общественных организаций. Учитывая эффективность ВПЧ-тестирования, улучшения скрининговых мероприятий можно ожидать при включении тестирования на высокоонкогенные ВПЧ (с частичным генотипированием — определением 16-го и 18-го типов) в программу обязательного медицинского страхования. Немаловажное значение может иметь возможность самозабора материала для тестирования на ВПЧ, что увеличит приверженность женщин к исследованию и расширит охват населения скринингом.

Обоснованным было бы создание единого регистра, где будут содержаться данные женщин о вакцинации, результаты цервикального скрининга, планироваться временной промежуток его прохождения.

Есть уверенность, что совместные действия в сфере организации здравоохранения, мотивированных

медицинских работников и заинтересованных в своем здоровье женщин приведут к положительной динамике в отношении борьбы с РШМ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66, № 4. С. 325–335. EDN: BLQLHN doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-325-335
2. Максимова Д.Ж., Гаппар Г., Зайдин Г., и др. Организация и система скрининговых мероприятий рака шейки матки (обзор литературы) // Medicus. 2021. Т. 3, № 39. С. 15–24. EDN: JWAPCP
3. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer // Lancet. 2019. Vol. 393, N. 10167. P. 169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
4. Antonishyn N.A. The utility of PV typing and relative quantification of PV-16 transcripts for monitoring PV vaccine efficacy and improving colposcopy triage of women with abnormal cervical cytology [dissertation]. Regina, Saskatchewan: University of Regina, 2007.
5. Аристова А.С., Гуляева И.Л. Современные представления об этиологии, патогенезе, основных направлениях диагностики, лечения и профилактики рака шейки матки // European Journal of natural history. 2021. Т. 2. С. 52–57.
6. Jalil A.T., Karevskiy A.E. Role of HPV 16 genotype in pathology of Cervical Cancer // Journal of the Grodno State Medical University. 2022. Vol. 20, N. 2. P. 137–143. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-137-143
7. Wang S.S., Zuna R.E., Wentzensen N., et al. HPV cofactors by disease progression and HPV types in the Study to Understand Cervical Cancer Early Endpoints and Determinants // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18, N. 1. P. 113–120. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0591
8. Castellsagué X., Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in HPV Carcinogenesis — Role of Parity, Oral Contraceptives and Tobacco Smoking // JNCI Monographs. 2003. N. 31. P. 20–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003477
9. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of HPV and cervical cancer: systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221, N. 1. P. 9–18. doi: 10/1016/j.ajog.2018.12.011
10. Алиева М.Т., Шмидт А.А., Иванова Л.В., Хачатурова Н.В. Особенности заболеваемости, диагностики и терапии вируса папилломы человека среди военнослужащих женщин-курсантов высших военных учебных заведений МО РФ // Вестник Российской

военно-медицинской академии. 2013. Т. 44, № 4. С. 151–154. EDN: RPTIPF

11. Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022. Т. 18, № 1. С. 99–102. EDN: VNXXHD doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102

12. Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B., et al. The projected time-frame until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study // Lancet Public Health. 2019. Vol. 4. N. 1. P. 19–27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X

13. Kjaer S.K., Nygard M., Dillner J., et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic countries // Clin. Infect. Dis. 2018. Vol. 66, N. 3. P. 339–345. doi: 10/1093/cid/cix797

14. Falcaro M., Castañón A., Ndlela B., et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // Lancet. 2021. Vol. 398, N. 10316. P. 2084–2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4

15. Минкина Г.Н. Достижения и перспективы вакцинопрофилактики папилломовирусной инфекции и ассоциированных заболеваний // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 110–118. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-110-118

16. Шмидт А.А., Алиева М.Т., Иванова Л.В., Молчанов О.В. Роль вакцинопрофилактики рака шейки матки у женщин-военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 6. С. 30–33. EDN: WELGKL doi: 10.17816/RMMJ73901

17. Прилепская В.Н., Аполихина И.А., Назарова Н.М., Малышкина Д.А. Скрининг рака шейки матки // Акушерство и гинекология. 2020. S9. С. 4–6. EDN: PDBMLN

18. Rodriguez A.M., Zeybek B., Vaughn M., et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study // Cancer. 2020. Vol. 126, N. 8. P. 1656–1667. doi: 10.1002/cncr.32700

19. Brotherton J.M., Budd A., Rompotis C., et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis // Papillomavirus Res. 2019. Vol. 8. Art. 100177. doi: 0.1016/j.pvr.2019. 100177

20. Brotherton J.M.L., Sundström K. More evidence suggesting that 1-dose human papillomavirus vaccination may be effective // *Cancer*. 2020. Vol. 126, N. 8. P. 1602–1604. doi: 10.1002/cncr.32696

21. Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С., и др. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019. № 3 (78). С. 37–40.

22. Волченко Н.Н., Сушинская Т.В., Борисова О.В., и др. Сравнительный анализ традиционной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки // *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 6, № 1. С. 83–90. EDN: RDKENA doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-8

23. Журман В.Н., Масленникова Т.Ю., Елисева Е.В., Матюшкина Л.С. Эффективность жидкостной цитологии

как скрининга рака шейки матки // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022. № 4. С. 6–18. EDN: DCLZV doi: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18

24. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society // *CA Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70, N. 5. P. 321–346. doi: 103322/caac.21628

25. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., et al. Screening for cervical cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N. 7. P. 674–686. doi: 10.1001/jama.2018.10897

## REFERENCES

1. Zaridze DG, Maksimovich DM, Stilidi IS. Cervical cancer and other HPV associated tumors in Russia. *Voprosy onkologii*. 2020;66(4):325–335. (In Russ.) EDN: BLQLHH doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-325-335

2. Maksutova DZh, Gappar G, Zaydin G, et al. Organization and system of screening measures for cervical cancer (literature review). *Medicus*. 2021;3(39):15–24. (In Russ.) EDN: JWAPCP

3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X

4. Antonishyn NA. *The utility of PV typing and relative quantification of PV-16 transcripts for monitoring PV vaccine efficacy and improving colposcopy triage of women with abnormal cervical cytology* [dissertation]. Regina, Saskatchewan: University of Regina; 2007.

5. Aristova AS, Gulyaeva IL. Modern conception of etiology, pathogenesis, main directions of diagnosis, treatment and prevention of cervical cancer. *European Journal of natural history*. 2021;2:52–57. (In Russ.)

6. Jalil AT, Karevskiy AE. Role of HPV 16 genotype in pathology of Cervical Cancer. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(2):137–143. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-137-143

7. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, et al. HPV cofactors by disease progression and HPV types in the Study to Understand Cervical Cancer Early Endpoints and Determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):113–120. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0591

8. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in HPV Carcinogenesis — Role of Parity, Oral Contraceptives and Tobacco Smoking. *JNCI Monographs*. 2003;(31):20–28. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003477

9. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraeten H. Vaginal dysbiosis and the risk of HPV and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet. Gynecol*. 2019;221(1):9–18. doi: 10/1016/j.ajog.2018.12.011

10. Aliyeva MT, Shmidt AA, Ivanova LV, Khachaturova NV. Peculiarities of incidence, diagnostics and therapy of human papilloma virus among female soldiers, military students of higher military educational institutions of the Ministry of defence of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;44(4):151–154. (In Russ.) EDN: RPTIPF

11. Leshcheva MYu, Astapenko EF, Gabbasova NV. Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer. Tumors of female reproductive system 2022;18(1):97–102. (In Russ.) EDN: VNXXHD doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102

12. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):19–27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X

13. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):339–345. doi: 10/1093/cid/cix797

14. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084–2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4

15. Minkina GN. Achievements and prospects of vaccination against human papillomavirus and associated diseases. *Epidemiology and Vaccination*. 2020;19(2):110–118. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-110-118

16. Shmidt AA, Alieva MT, Ivanova LV, Molchanov OV. The role of the vaccine prophylaxis of cervical cancer among female military personnel. *Military Medical Journal*. 2015;336(6):30–33. (In Russ.) EDN: WELGKL doi: 10.17816/RMMJ73901

17. Prilepskaya VN, Apolikhina IA, Nazarova NM, Malyshkina DA. Cervical cancer screening. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(S9):4–6. (In Russ.) EDN: PDBMLN

18. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer*. 2020;126(8):1656–1667. doi: 10.1002/cncr.32700

19. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis. *Papillomavirus Res*. 2019;8:100177. doi: 0.1016/j.pvr.2019. 100177

20. Brotherton JML, Sundström K. More evidence suggesting that 1-dose human papillomavirus vaccination may be effective. *Cancer*. 2020;126(8):1602–1604. doi: 10.1002/cncr.32696

21. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Zakharov IS et al. Cytological screening for cervical cancer diagnosing. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019;(3(78)):37–40. (In Russ.)

22. Volchenko NN, Sushinskaya TV, Borisova OV, et al. Comparative analysis of conventional and liquid-based cytological methods for cervical smears. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(1):83–90. (In Russ.) EDN: RDKENA doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-8



- 23.** Zhurman VN, Maslennikova TYu, Eliseeva EV, Matyushkina LS. Effectiveness of liquid-based cytology as cervical cancer screening. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2022;(4):6–18. (In Russ.) EDN: DICLVZ doi: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18
- 24.** Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321–346. doi: 103322/caac.21628
- 25.** US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(7):674–686. doi: 10.1001/jama.2018.10897

## ОБ АВТОРАХ

**\*Наталья Дмитриевна Садовая**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3362-4402; eLibrary SPIN: 7063-7367; Author ID: 945431; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

**Александр Александрович Безменко**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920; Author ID: 271392; e-mail: bezmenko@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Nataliya D. Sadovaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3362-4402; eLibrary SPIN: 7063-7367; Author ID: 945431; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

**Aleksandr A. Bezmenko**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920; Author ID: 271392; e-mail: bezmenko@yandex.ru

УДК 618.14-006.36

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

Научная статья

# Клинический случай лечения миомы гигантских размеров

Н.Б. Тимофеева, А.А. Безменко, Е.В. Осадчая, В.Г. Борщевский

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Лейомиома матки — это опухоль гладкой мускулатуры, наиболее распространенный тип доброкачественной опухоли, которая возникает в женском малом тазу. Ее распространенность больше в группе репродуктивного возраста и снижается после менопаузы. Гигантская миома матки — редкая опухоль матки. Гигантские миомы матки, особенно субсерозные типы, осложняются нарушением питания за счет ухудшения их кровоснабжения. Жалобы у пациенток неспецифические: увеличение размеров живота, ноющие боли, иногда затруднения при мочеиспускании и дефекации. Физикальное обследование выявляет гигантское брюшно-тазовое образование. При ультразвуковой диагностике с доплерометрией и с контрастированием диагностируется опухоль гигантских размеров рядом с маткой с неоднородностью структуры и наличием кистозных полостей, которую трудно отличить от истинной опухоли яичника больших размеров. Статья иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики гигантских опухолей матки и яичников. Нет достоверных отличий этих опухолей при ультразвуковой диагностике и магнитно-резонансной томографии. Окончательный диагноз можно поставить интраоперационно. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 48 лет с миомой матки гигантских размеров, которая по данным ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии с контрастированием была диагностирована как гигантская опухоль правого яичника неоднородной структуры, занимающая всю брюшную полость. Интраоперационно обнаружены интимно прилежащие друг к другу две опухоли диаметром 31 и 28 см, исходящие из перешейка матки. Окончательный диагноз миомы матки установлен гистологически. Трудности дифференциальной диагностики между миомой матки и опухолью яичника до операции были связаны с большими размерами опухоли и неоднородностью ее структуры за счет нарушения питания.

**Ключевые слова:** гигантская миома матки; дифференциальная диагностика; доброкачественное новообразование; лейомиома матки; новообразование малого таза больших размеров; опухоль яичника.

## Как цитировать

Тимофеева Н.Б., Безменко А.А., Осадчая Е.В., Борщевский В.Г. Клинический случай лечения миомы гигантских размеров // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 87–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

Research Article

# Clinical case of treatment of giant uterine fibroid

Nataliya B. Timofeeva, Aleksandr A. Bezmenko, Elena V. Osadchaya, Viktor G. Borshchevsky

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Uterine leiomyomas are the most common type of benign tumor that occurs in the female pelvis. Uterine leiomyoma is a tumor of smooth muscles. Its prevalence is higher in the reproductive age group and decreases after menopause. Giant uterine fibroids are a rare tumor of the uterus. Giant uterine fibroids, especially subcutaneous types, are complicated by malnutrition due to deterioration of their blood supply. The complaints of the patients are non-specific: an increase in the size of the abdomen, aching pains, sometimes difficulty urinating and defecating. A physical examination reveals a giant abdominal and pelvic formation. Ultrasound with Dopplerometry and contrast-enhanced MRI diagnoses a giant tumor next to the uterus with a heterogeneous structure and the presence of cystic cavities, which is difficult to distinguish from a true large ovarian tumor. The article illustrates the complexity of differential diagnosis of giant tumor of the uterus and ovaries. There are no significant differences between these tumors during ultrasound and MRI examinations. The final diagnosis can be made intraoperatively. The article presents a clinical observation of the giant uterine fibroids of a 48-year-old female patient. Ultrasound and contrast-enhanced MRI revealed a giant tumor of the right ovary, which occupied the entire abdominal cavity, of a heterogeneous structure. Intraoperatively, two tumors, intimately adjacent to each other, 31 cm and 28 cm in diameter, emanating from the isthmus of the uterus, were found. The final diagnosis of uterine fibroids was established histologically. Difficulties in differential diagnosis between uterine fibroids and ovarian tumors before surgery are associated with the large size of the tumor and the heterogeneity of the structure due to its malnutrition.

**Keywords:** benign neoplasm; differential diagnosis; giant uterine myoma; large pelvic tumor; ovarian tumor; uterine leiomyoma.

## To cite this article

Timofeeva NB, Bezmenko AA, Osadchaya EV, Borshchevsky VG. Clinical case of treatment of giant uterine fibroid. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):87–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

Received: 25.10.2023

Accepted: 09.01.2024

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

研究文章

# 治疗巨大肌瘤的临床病例

Nataliya B. Timofeeva, Aleksandr A. Bezmenko, Elena V. Osadchaya, Viktor G. Borshchevsky

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

子宫肌瘤是一种平滑肌瘤，是女性盆腔中最常见的一种良性肿瘤。它在育龄期发病率较高，绝经后发病率下降。巨大子宫肌瘤是一种罕见的子宫肿瘤。巨大子宫肌瘤，尤其是亚浆膜类型的子宫肌瘤，由于血液供应恶化导致营养受损而变得复杂。女性患者的主诉具有非特异性特点：腹部增大、隐痛，有时排尿和排便困难。体格检查发现腹盆腔巨大肿块。使用多普勒超声和造影剂进行超声诊断可诊断出子宫附近的巨大肿瘤，该肿瘤结构异质性强，存在囊肿，很难与真正的巨大卵巢肿瘤相鉴别。本文说明了巨大子宫肿瘤和卵巢肿瘤鉴别诊断的难度。这些肿瘤在超声波和磁共振成像上没有明显的区别。手术时即可做出明确诊断。本文介绍了对一名48岁巨大子宫肌瘤患者的临床观察，根据超声波诊断和造影剂磁共振成像，该肌瘤被诊断为右卵巢巨大肿瘤，结构不均匀，占据整个腹腔。术中发现，两个直径分别为31厘米和28厘米的肿瘤紧紧相邻，发端于子宫峡部。经组织学检查，最终确诊为子宫肌瘤。由于肿瘤体积较大，且营养障碍导致肿瘤结构不均，因此术前难以对子宫肌瘤和卵巢肿瘤进行鉴别诊断。

**关键词：**巨大子宫肌瘤；鉴别诊断；良性肿瘤；子宫肌瘤；大型盆腔肿瘤；卵巢肿瘤。

## To cite this article

Timofeeva NB, Bezmenko AA, Osadchaya EV, Borshchevsky VG. 治疗巨大肌瘤的临床病例. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):87–90.DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar619029>

收到: 25.10.2023

接受: 09.01.2024

发布日期: 29.03.2024



Миома матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой системы. Это доброкачественное новообразование представляет собой моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Опухоль развивается из единственной аномальной клетки, которая в результате мутации приобретает способность нерегулируемого роста. Распространенность миомы матки составляет от 25 до 40 % среди женщин репродуктивного возраста [1–4].

Частота выявления заболевания повышается в среднем и старшем репродуктивном возрасте и снижается с наступлением менопаузы. Миомы матки могут различаться в размерах: от микроскопического образования до гигантского миоматозного узла. Гигантские миомы — это узлы, диаметр которых превышает 9,0 см, а вес более 800 г.

В ряде публикаций отмечается, что распространенность больших миом невысока, особенно в развитых странах, что может быть обусловлено ранней диагностикой заболевания. При гигантских размерах опухоли возможны трудности диагностики [2, 5–7].

В августе 2022 г. в клинику поступила пациентка 48 лет с жалобами на тянущие боли внизу живота и частое мочеиспускание. С февраля 2022 г. пациентка отмечала увеличение живота в объеме, но за медицинской помощью не обращалась. По данным ультразвукового исследования, выполненного при поступлении в стационар, выявлена гигантская опухоль правого яичника, занимающая всю брюшную полость. При магнитно-резонансной томографии малого таза диагностировано образование неоднородной структуры, накапливавшее контрастное вещество, занимающее всю брюшную полость и малый таз. Уровень онкомаркеров в пределах нормы. Пациентке был установлен диагноз «гигантская опухоль яичника». Было принято решение о проведении операции: лапаротомия, аднексэктомия со срочным гистологическим исследованием.

Под общей анестезией выполнена нижнесрединная лапаротомия, весь малый таз с выходом в брюшную

полость занимает опухоль, большая часть которой расположена забрюшинно. К передней поверхности опухоли припаяны петли слепой и сигмовидной кишки, после разделения спаек и сращений обнаружены две опухоли, интимно прилежащие друг к другу: диаметром 31 и 28 см, исходящие из перешейка матки; матка и придатки не изменены, висцеральная брюшина не изменена (рис. 1).

После частичного выведения опухоли в рану прослежен ход мочеточников, левый мочеточник не расширен, интимно спаян с опухолью, правый мочеточник прижат опухолью к боковой стенке таза и расширен до 2,5 см в диаметре (рис. 2).

Учитывая забрюшинное расположение узлов, отсутствие условий для органосохраняющей операции и невозможность исключения саркоматозного перерождения узлов, а также возраст больной, принято решение о расширении объема до пангистерэктомии.

Выполнена пангистерэктомия (рис. 3).

Объем кровопотери составил 800 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Патогистологическое заключение — лейомиомы матки без ядерной атипии с низкой митотической активностью.

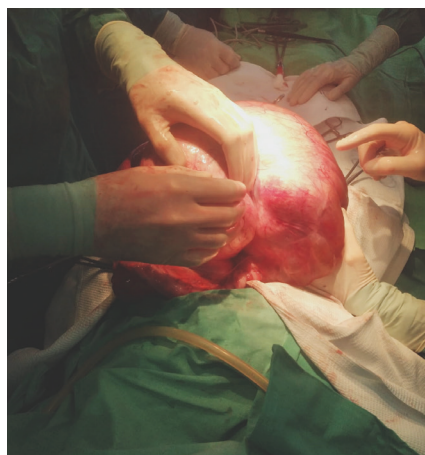
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гигантских размерах миомы матки возможны трудности предоперационной дифференциальной диагностики между миомой матки и опухолью яичника, что связано с большими размерами опухоли и неоднородностью структуры за счет нарушения ее питания [4, 6–8].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

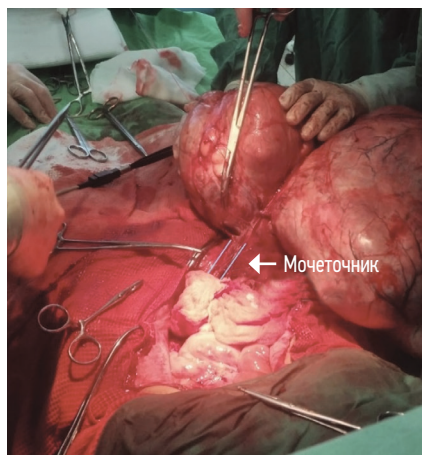
**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



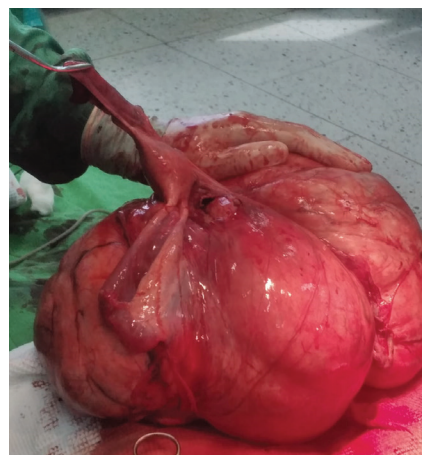
**Рис. 1.** Вид опухоли после вскрытия передней брюшной стенки

**Fig. 1.** Appearance of the tumor after opening the anterior abdominal wall



**Рис. 2.** Расширенный правый мочеточник

**Fig. 2.** Dilated right ureter



**Рис. 3.** Общий вид препарата (матка с придатками и узлами миомы)

**Fig. 3.** General view of the preparation (uterus with appendages and fibroid nodes)

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буралкина Н.А., Власова Г.А., Вередченко А.В., и др. Клиническое наблюдение: миома матки гигантских размеров тактика хирургического лечения и послеоперационного ведения // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 22–26.
2. Буянова С.Н., Барина И.В., Волощук И.Н., и др. Гигантская миома матки у пациентки с врожденной дисфункцией коры надпочечников // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т. 21, № 6. С. 73–76. EDN: JMKECP doi: 10.17116/rosakush20212106173
3. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Белобородова Ю.С. Гигантская миома матки как причина развития почечной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 2. С. 102–107. EDN: XUAORV doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-102-105
4. Jang T.K., Kwon S.H., Cho C.H., et al. Giant uterine mass with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential:

- A case report // *Gynecologic Oncology Reports*. 2020. Vol. 34. P. 100663. doi: 10.1016/j.gore.2020.100663
5. Kalyan S., Sharma S. Giant uterine leiomyoma: a case report with literature review // *International Journal of Reproduction*. 2018. Vol. 7, N. 11. P. 4779. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20184548
6. Owayolu A., Filiz T., Savli T.B. A case of giant extra-uterine myxoid leiomyoma: An unusual benign pathology mimicking malignancy // *Polish Annals of Medicine*. 2022. Vol. 29, N. 2. P. 229–232. doi: 10.29089/paom/146658
7. Viva W., Juhi D., Kristin A., et al. Massive uterine fibroid: a diagnostic dilemma: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. 2021. Vol. 15, N. 1. P. 344. doi: 10.1186/s13256-021-02959-3
8. Дели А.Д., Каспарова А.Э., Вишнякова И.А. Миома матки гигантских размеров в сочетании с tuboовариальными образованиями: клиническое наблюдение // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2021. № 2. С. 64–69.

## REFERENCES

1. Buralkina NA, Vlasova GA, Veredchenko AV, et al. Clinical observation: giant uterine fibroids, tactics of surgical treatment and post-operative management. *Medical Council*. 2018;(13):22–26. (In Russ.)
2. Buyanova SN, Barinova IV, Voloshchuk IN, et al. Giant uterine myoma in a patient with congenital adrenal cortex dysfunction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(6):73–76. (In Russ.) EDN: JMKECP doi: 10.17116/rosakush20212106173
3. Makarenko TA, Nikiforova DE, Beloborodova YuS. Giant uterine fibroids as a cause of the development of renal failure. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2018;17(2):102–107. (In Russ.) EDN: XUAORV doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-102-105
4. Jang TK, Kwon SH, Cho CH, et al. Giant uterine mass with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A case report. *Gynecologic Oncology Reports*. 2020;34:100663. doi: 10.1016/j.gore.2020.100663

5. Kalyan S, Sharma S. Giant uterine leiomyoma: a case report with literature review. *International Journal of Reproduction*. 2018;7(11):4779. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20184548
6. Owayolu A, Filiz T, Savli TB. A case of giant extra-uterine myxoid leiomyoma: An unusual benign pathology mimicking malignancy. *Polish Annals of Medicine*. 2022;29(2):229–232. doi: 10.29089/paom/146658
7. Viva W, Juhi D, Kristin A, et al. Massive uterine fibroid: a diagnostic dilemma: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2021;15(1):344. doi: 10.1186/s13256-021-02959-3
8. Delhi AD, Kasparova AE, Vishnyakova IA. Giant uterine fibroids in combination with tubo-ovarian formations: clinical observation. *Healthcare of Ugra: experience and innovations*. 2021;(2):64–69. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Наталья Борисовна Тимофеева**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-9217-7978; eLibrary SPIN: 2871-0414;  
Author ID: 1088939; e-mail: timnb@mail.ru

**Александр Александрович Безменко**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920;  
Author ID: 271392; e-mail: bezmenko@yandex.ru

**Елена Валентиновна Осадчая**, заведующая операционным блоком клиники акушерства и гинекологии;  
ORCID: 0009-0005-6983-5991; e-mail: osa.elen@yandex.ru

\***Виктор Геннадиевич Борщевский**, врач гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0009-0008-6294-3166; e-mail: borshchevskii.onc@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Nataliya B. Timofeeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-9217-7978; eLibrary SPIN: 2871-0414;  
Author ID: 1088939; e-mail: timnb@mail.ru

**Aleksandr A. Bezmenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920;  
Author ID: 271392; e-mail: bezmenko@yandex.ru

**Elena V. Osadchaya**, MD, the Head of the operating unit of the clinic of obstetrics and gynecology; ORCID: 0009-0005-6983-5991;  
e-mail: osa.elen@yandex.ru

\***Viktor G. Borshchevsky**, MD, doctor of gynecology department or the clinic of obstetrics and gynecology; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: 0009-0008-6294-3166; e-mail: borshchevskii.onc@mail.ru

УДК 616.346.2-002.1-053.8-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

Научная статья

## Острый аппендицит у взрослых: только клиничко-лабораторная диагностика, только визуализационная диагностика, или и то и другое?

В.В. Рязанов<sup>1, 2</sup>, Г.К. Садыкова<sup>1, 2</sup>, Г.Е. Труфанов<sup>3</sup>, И.С. Железняк<sup>2</sup>, С.С. Багненко<sup>1, 4</sup>,  
В.В. Ипатов<sup>2</sup>, Л.В. Воронков<sup>2</sup>, Г.Г. Романов<sup>2</sup>, Г.О. Багатурия<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

Представленная статья посвящена рассмотрению дискуссионного вопроса необходимости и целесообразности применения визуализационной диагностики острого аппендицита в качестве самостоятельного или комплексного в сочетании с клиничко-лабораторными данными подхода. До сих пор клинический диагноз каждого отдельного случая острого аппендицита сложен, а постановка его требует объединения клинических, лабораторных и визуализационных данных, поскольку включает в себя широкий спектр дифференциальных диагнозов в зависимости от возраста и пола. В литературе приведены данные о том, что частота негативных аппендэктомий, основанных на результатах клинического обследования, может составлять до 28,2 %. Визуализационная диагностика используется в качестве дополнения к клинической с применением ультразвукового метода, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, однако роль последней ограничена продолжительностью исследования, повышенной стоимостью, недоступностью в круглосуточном режиме, а также наличием абсолютных противопоказаний. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике имеют ряд достоинств и недостатков, а вопрос выбора конкретного метода по-прежнему вызывает научные споры. Мы также приводим иллюстративные примеры, демонстрирующие ультразвуковые и компьютерно-томографические проявления острого аппендицита, а также обсуждаем визуализационные признаки. Для пациента с подозрением на острый аппендицит для повышения точности диагностики, уменьшения осложнений или необходимости подвергать ненужным диагностическим и лечебным процедурам, необходим мультидисциплинарный и мультимодальный подход с учетом возраста, пола и конституции, однако вопрос выбора оптимального метода медицинской визуализации в диагностике острого аппендицита между ультразвуковым и компьютерно-томографическим исследованием остается дискуссионным.

**Ключевые слова:** аппендиколит; аппендикс; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; медицинская визуализация; осложненный аппендицит; острый аппендицит; ультразвуковое исследование.

### Как цитировать:

Рязанов В.В., Садыкова Г.К., Труфанов Г.Е., Железняк И.С., Багненко С.С., Ипатов В.В., Воронков Л.В., Романов Г.Г., Багатурия Г.О. Острый аппендицит у взрослых: только клиничко-лабораторная диагностика, только визуализационная диагностика, или и то и другое? // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 91–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

Research Article

## Acute appendicitis in adults: only clinical and laboratory diagnostics, only imaging, or both?

Vladimir V. Ryazanov<sup>1, 2</sup>, Gul'naz K. Sadykova<sup>1, 2</sup>, Gennadiy E. Trufanov<sup>3</sup>, Igor' S. Zheleznyak<sup>2</sup>, Sergey S. Bagnenko<sup>1, 4</sup>, Viktor V. Ipatov<sup>2</sup>, Leonid V. Voronkov<sup>2</sup>, Gennadiy G. Romanov<sup>2</sup>, Georgiy O. Bagaturia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

The presented article is devoted to the discussion of the necessity and expediency of using medical visualization diagnostics — radiological imaging — of acute appendicitis as an independent or complex approach in combination with clinical and laboratory data. Until now, the clinical diagnosis of each individual case of acute appendicitis is complicated, and its formulation requires combining clinical, laboratory and imaging data, since it includes a wide range of differential diagnoses depending on age and gender. The literature provides data that the frequency of negative appendectomies based on the results of a clinical examination can be up to 28.2%. Radiological imaging is used as an adjunct to clinical diagnostics using ultrasound examination, computed tomography and magnetic resonance imaging, but the role of the latter is limited by the duration of the study, increased cost, unavailability around the clock, as well as the presence of absolute contraindications. Sonography and computed tomography in diagnostics have a number of advantages and disadvantages, and the question of choosing a specific method still causes scientific controversy. We also provide illustrative clinical examples demonstrating echographic and computed tomographic imaging manifestations of acute appendicitis, as well as discuss visualization signs. For a patient with suspected acute appendicitis, in order to increase the accuracy of diagnosis, reduce complications or the need of undergoing unnecessary diagnostic and therapeutic procedures, a multidisciplinary and multimodal approach is necessary, taking into account age, gender and constitution, however, the question of choosing the optimal method of medical imaging in the diagnosis of acute appendicitis between ultrasound and computed tomography remains debatable.

**Keywords:** acute appendicitis; appendicolitis; appendix; complicated appendicitis; computed tomography; magnetic resonance imaging; medical imaging; ultrasound.

### To cite this article:

Ryazanov VV, Sadykova GK, Trufanov GE, Zheleznyak IS, Bagnenko SS, Ipatov VV, Voronkov LV, Romanov GG, Bagaturia GO. Acute appendicitis in adults: only clinical and laboratory diagnostics, only imaging, or both? *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):91–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

Received: 09.11.2023

Accepted: 28.11.2023

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

研究文章

# 成人急性阑尾炎：仅进行临床和实验室诊断，仅进行影像诊断，还是两者兼而有之？

Vladimir V. Ryazanov<sup>1, 2</sup>, Gul'naz K. Sadykova<sup>1, 2</sup>, Gennadiy E. Trufanov<sup>3</sup>,  
Igor' S. Zheleznyak<sup>2</sup>, Sergey S. Bagnenko<sup>1, 4</sup>, Viktor V. Ipatov<sup>2</sup>, Leonid V. Voronkov<sup>2</sup>,  
Gennadiy G. Romanov<sup>2</sup>, Georgiy O. Bagaturia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

## 简评

本文主要讨论急性阑尾炎影像诊断作为一种独立或综合方法与临床和实验室数据相结合的必要性和可行性这一有争议的问题。迄今为止，每个急性阑尾炎病例的临床诊断都很复杂，其分期需要综合临床、实验室和影像学数据，因为根据年龄和性别不同，其鉴别诊断的范围也很广。文献显示，根据临床检查结果进行阑尾切除术的阴性发生率可高达 28.2%。影像诊断是使用超声波、X射线计算机断层扫描和磁共振成像进行临床诊断的辅助手段，但后者的作用受到研究持续时间、成本增加、无法全天候使用以及存在绝对禁忌症等因素的限制。超声波和计算机断层扫描在诊断中各有利弊，选择哪种方法仍是科学界争论的问题。我们还举例说明了急性阑尾炎的超声波和计算机断层扫描表现，并讨论了影像学特征。对于疑似急性阑尾炎患者，需要考虑年龄、性别和体质等因素，采取多学科和多模式的方法，以提高诊断准确性，减少并发症或进行不必要的诊断和治疗程序。然而，在诊断急性阑尾炎时，如何在超声波和计算机断层扫描之间选择最佳医学影像模式仍存在争议。

**关键词：**阑尾炎；阑尾；计算机断层扫描；磁共振成像；医学影像学；复杂性阑尾炎；急性阑尾炎；超声波。

## To cite this article

Ryazanov VV, Sadykova GK, Trufanov GE, Zheleznyak IS, Bagnenko SS, Ipatov VV, Voronkov LV, Romanov GG, Bagaturia GO. 成人急性阑尾炎：仅进行临床和实验室诊断，仅进行影像诊断，还是两者兼而有之？ *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):91–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623170>

收到: 09.11.2023

接受: 28.11.2023

发布日期: 29.03.2024



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Многих специалистов визуализационной диагностики хирурги не раз упрекали за то, что те не выявили острый аппендицит (ОА). Попытаемся разобраться, почему такое случается.

ОА по-прежнему остается наиболее частым неотложным заболеванием, встречающимся в общей хирургической практике, и является основной причиной перитонита у молодых людей и детей, а аппендэктомия — наиболее часто выполняемой экстренной операцией [1–5].

В развитых странах ОА встречается с частотой 5,7–50 больных на 100 000 жителей в год [6]. Пик встречаемости приходится на второе и третье десятилетия жизни [3, 6], при этом, согласно данным Raffa A. et al., пик ОА приходится на возраст от 10 до 14 лет у пациентов женского пола и от 15 до 19 лет у пациентов мужского пола [5]. Широко варьируют предполагаемые показатели вероятности развития ОА в течение жизни, в среднем риск для мужчин и женщин составляет 9 и 7 % соответственно [1, 3, 5]. В литературе сообщается о географических различиях пожизненного риска развития ОА: так, в США он составляет 9 %, в Европе — 8 и в Африке — 2 % [6].

Хотя диагностика и лечение ОА в типичных случаях не вызывают трудностей, однако атипичная клиника по-прежнему представляет собой реальную проблему и встречается в диапазоне от 1/3 до 1/2 случаев с попытками балансирования между частотой негативных аппендэктомий и осложнений из-за несвоевременного хирургического вмешательства [3, 4, 7].

Частота перфораций варьирует от 16 до 40 %, при этом она является более высокой в младших возрастных группах (40–57 %) и у пациентов старше 50 лет (55–70 %). При перфоративном ОА смертность выше, чем при неперфоративном: так, при гангренозном ОА она составляет до 0,6 %, а при перфоративном ОА — около 5 % [6].

До сих пор клинический диагноз каждого отдельного случая ОА сложен, а постановка его требует объединения клинических, лабораторных и визуализационных данных, поскольку включает в себя широкий спектр дифференциальных диагнозов в зависимости от возраста и пола [4, 6, 8].

Несмотря на то что на сегодняшний день аппендэктомия считается золотым стандартом лечения ОА во всем мире, в последнее время в научной литературе данная мысль стала оспариваться [2]. Это связано с высокой частотой «негативных» аппендэктомий, т. е. случаев, когда при гистологическом исследовании удаленного червеобразного отростка изменений не выявляется [1, 2]. Отечественные коллеги указывают на частоту таких случаев — 15,0 %, при этом она выше у женщин (22,2 %), чем у мужчин (9,3 %), и достигает максимальных величин у женщин 40–49 лет (23,2 %) и старше 80 [1]. Так, по данным исследования в Великобритании, частота негативных аппендэктомий у женщин в возрасте 16–45 лет составила

28,2 %, у мужчин той же возрастной группы — 12,1 % [9]. Кроме того, существует мнение, что изначально неосложненный («благоприятный») и осложненный («агрессивный») ОА представляют собой два заболевания с различной патофизиологией, а не переход от катаральной формы через флегмонозную к гангренозной [1, 2, 10, 11]. В случаях неосложненного ОА лечение антибиотиками может быть безопасным и эффективным, без риска хирургических осложнений аналогично стратегиям лечения других воспалительных заболеваний кишечника, таких как дивертикулит и колит [11]. Это важно в таких группах риска, как беременные женщины и пациенты старческого возраста. Однако успех консервативного лечения ОА, по некоторым данным, составляет только около 70 % [10].

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА

Клинический диагноз ОА обычно ставится на основании жалоб, признаков аппендицита при физикальном осмотре, повышенных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), и общее количество лейкоцитов [3]. Зарубежными учеными были разработаны различные системы оценок, основанные на жалобах, физикальном обследовании и лабораторных показателях, с целью стандартизации и объективизации клинического обследования пациентов с подозрением на ОА, не зависящих от опыта клинициста. В России подобные системы оценки при диагностике ОА в повседневной клинической практике не применяются.

Для подтверждения или исключения вероятности ОА наиболее часто используются шкала Альварато (Alvarado score, AS), шкала воспалительной реакции аппендицита (Appendicitis Inflammatory Response, AIR), шкала аппендицита у взрослых (Adult Appendicitis Score, AAS) [2–4, 6, 8].

Обновленные консенсусные рекомендации от 2020 г., созданные под эгидой Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) по диагностике и лечению острого аппендицита у взрослых, рекомендуют использовать баллы AIR и AAS в качестве клинических предикторов ОА [6]. Так, критерий оценки по AS  $\geq 5$  позволяет диагностировать ОА с чувствительностью 99 %, но специфичностью 43 %; при сумме баллов  $\geq 7$  повышается специфичность до 81 % за счет снижения чувствительности (82 %). Таким образом, оценка по AS наиболее полезна для исключения ОА, а не диагностики. Напротив, показатель AIR  $> 8$  является одновременно высокочувствительным и высокоспецифичным (99 %) для ОА [9]. Оценка по шкале AIR включает значение уровня СРБ в отличие от оценки по AS. Результаты исследования показали, что шкала AIR обладает более высокой чувствительностью для исключения ОА у пациентов с низким риском (баллы  $\leq 5$ ) и более точна для прогнозирования ОА у пациентов с баллом  $\geq 7$ , чем шкала AS, и более значима для прогнозирования осложненного ОА [4].

AIR и AAS, по-видимому, в настоящее время являются наиболее эффективными, позволяющими уменьшить количество ненужных визуализационных исследований и частоту негативных аппендэктомий [4, 6].

В совокупности лейкоцитоз, нейтрофилия и высокий СРБ являются предикторами ОА с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью. Повышенный уровень СРБ связан с тяжестью заболевания и способствует дифференциальной диагностике катарального и перфоративного ОА, тогда как повышенное количество лейкоцитов более чувствительно для диагностики неосложненного ОА [3, 4]. В нескольких исследованиях сообщалось, что ОА маловероятен при нормальных показателях лейкоцитов и СРБ [4].

Клиническая оценка играет важную роль в диагностике ОА, но сложности могут возникнуть у пожилых людей, у пациентов с психоэмоциональными нарушениями [12]. Более того, клинические оценки не учитывают длинный список альтернативных диагнозов, которые могут имитировать ОА, однозначно не позволяют дифференцировать осложненную и неосложненную формы ОА, исключая консервативное лечение [2]. Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике у женщин детородного возраста и пациентов пожилого возраста. У женщин детородного возраста дифференциальный диагноз как минимум должен проводиться с акушерско-гинекологической, урологической патологиями и патологией желудочно-кишечного тракта. Для пациентов пожилого возраста, учитывая коморбидность, также можно составить длинный список для дифференциации с ОА.

В наши дни методы визуализации приобрели большое значение и стали частью стандартного обследования в диагностике ОА [11, 13]. Например, руководство European Federation of Societies for Ultrasound in Medical and Biology от 2019 г. рекомендует проведение визуализации всем пациентам с подозрением на ОА [2]. Так, у пациентов с подозрением на ОА без визуализационных исследований вероятность негативной аппендэктомии в три раза выше [2]. В ретроспективном когортном исследовании при выполнении лапароскопической аппендэктомии без предоперационной визуализации 521 пациенту из 1344 негативная аппендэктомия была у 108 (20,73 %) пациентов (15,41 % мужчин и 26,85 % женщин) [14].

## ВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

В качестве дополнения к клиничко-лабораторной диагностике ОА часто используются три метода визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Коротко о применении МРТ в диагностике ОА, поскольку доступность ограничена продолжительностью исследования, повышенной стоимостью, недоступностью

в режиме 24/7. Существует и ряд известных противопоказаний для проведения МРТ: клаустрофобия, кардиостимулятор, металлические имплантаты, сосудистые клипсы. Но МРТ благодаря отсутствию ионизирующего облучения является безопасной альтернативой для молодых людей, женщин детородного возраста и беременных женщин. Ранняя диагностика и лечение ОА во время беременности позволяют избежать осложнений, которые могут поставить под угрозу жизнь матери и ребенка. Обзорная МРТ живота без контрастирования обеспечивает высококачественную визуализацию червеобразного отростка благодаря высокой тканевой контрастности.

В большинстве случаев для оценки аппендикса и прилежащих тканей достаточно поперечной и коронарной плоскостей в стандартных последовательностях (T1-ВИ (взвешенное изображение), T2-ВИ, диффузия). Ограничены данные об использовании контрастного вещества во время беременности. Многие авторы предлагают МРТ в качестве золотого стандарта у пациенток репродуктивного возраста, в основном из-за ее высокой специфичности и чувствительности (100 и 89 % соответственно) [3, 6, 9, 15]. Обновленные консенсусные рекомендации от 2020 г. предлагают трансабдоминальное УЗИ в качестве метода визуализации первой линии при подозрении на ОА во время беременности, а МРТ проводить только после безрезультатного УЗИ. Самый сложный период не только для УЗИ, но и для МРТ, при визуализации аппендикса — 3-й триместр беременности, когда из-за увеличенной матки меняется анатомическое положение отростка [6].

На сегодняшний день основными методами визуализации, используемыми в диагностике ОА, являются УЗИ и КТ, однако решение о выборе между этими методами остается сложным и уже много лет является предметом дискуссий. Так, в Европе УЗИ используется в качестве первого метода диагностики, при необходимости — в сочетании с КТ у пациентов с неуверительными или отрицательными ультразвуковыми результатами; а в Северной Америке и Южной Корее предпочтение отдается КТ, которая используется в 10–15 раз чаще [11, 15]. В нашей стране решающими факторами при выборе метода визуализации в отдельно взятом лечебном учреждении являются организация оказания неотложной службы и доступность метода. Выбор метода определяется не столько наличием соответствующей аппаратуры, сколько специалистами в режиме 24/7, владеющими методом. Кадровая политика отечественных медицинских учреждений весьма вариативна. Другие факторы, влияющие на выбор между УЗИ и КТ, второстепенны. В нашей стране в отделениях неотложной диагностики разных учреждений при подозрении на острый аппендицит в качестве метода визуализации первой линии используется либо УЗИ, либо КТ, либо оба метода одновременно в независимости от полученных результатов каждого из них.

По данным Naidu A., Dhruwa S., метаанализ четырех проспективных исследований, сравнивающих КТ и УЗИ

в диагностике ОА у взрослых, показал, что КТ превосходит УЗИ с чувствительностью 0,94 и специфичностью 0,95, тогда как чувствительность УЗИ составила 0,86 и специфичность 0,81 [13]. Raffa A. et al., сравнивая диагностическую точность УЗИ и КТ в диагностике ОА, также получили данные о большей эффективности КТ. Точность при УЗИ составила 77,78 %, чувствительность — 85,71, специфичность — 50,00 %; при КТ — 88,71, 92,00 и 75,00 % соответственно [5]. У Wu J. et al. чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценности, точность УЗИ по сравнению с КТ в диагностике ОА составили 85,5 против 87,8 %, 66,7 против 75,0 %, 98,5 против 97,7 %, 15,4 против 33,3 % и 84,8 против 86,8 % соответственно [16]. Ретроспективное когортное исследование Rait J.S. et al. в Великобритании показало схожие результаты, при этом УЗИ имело худшую чувствительность (55,15 %), но лучшую специфичность (94,8 %), чем в других опубликованных исследованиях. Авторы считают, что это связано с высоким уровнем негативных аппендектомий (48,2 %,  $p < 0,0001$ ) [14].

Хирургам важно сохранять здоровый скептицизм в отношении отрицательных результатов диагностической визуализации (УЗИ, КТ) при подозрении на ОА. Из 26 пациентов при КТ с контрастированием с нормальным аппендиксом по КТ-признакам у 10 (38,4 %) был ложноотрицательный результат, а из 21 пациента с «другой патологией аппендикса» у 12 (57,14 %) при гистологическом исследовании был обнаружен ОА. Из 9 пациентов с «нормальным» аппендиксом по данным нативной предоперационной КТ у 2 (22,22 %) был гистологически подтвержденный ОА. При УЗИ показатель ложноотрицательных результатов составил 46 % ( $n = 162$ ) [14].

При анализе ложноотрицательных результатов при УЗИ и КТ все случаи ОА, пропущенные при УЗИ, были связаны с не визуализацией аппендикса из-за экранизации кишечным газом, все пропущенные случаи на КТ соответствовали ранней стадии ОА, при этом диаметр аппендикса был в пределах нормы (5–6 мм) и без изменений прилежащих тканей [16].

При выборе метода визуализации забывают о конституциональных особенностях пациента, а это важный фактор, влияющий на результаты. Известно, что при УЗИ визуализация затруднена у пациентов с избыточной массой тела и в таких случаях эффективность КТ существенно выше [3, 5], но при этом мало говорится о другой стороне вопроса. Wu J. et al. отметили, что при КТ визуализация аппендикса также зависит от количества брыжеечной клетчатки. У пациентов с малым содержанием интраабдоминального жира трудно отобразить аппендикс, что приводит к затруднению в оценке воспалительных изменений аппендикса и окружающих тканей [16]. В этом исследовании из 6 пациентов с ложноотрицательным аппендицитом при КТ, 3 случая были пропущены из-за малого количества брыжеечной клетчатки [16].

## УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОД

Трансабдоминальное УЗИ при подозрении на ОА в большинстве случаев по сути является компонентом клинического обследования. Не будем обсуждать оператор-зависимость при УЗИ, поскольку, по мнению авторов статьи, абсолютно все визуализационные методы являются операторозависимыми в различной степени, что обусловлено субъективностью и опытом специалиста, который проводит исследование и интерпретирует результаты. Оставим без обсуждения наиболее очевидные преимущества ультразвуковой визуализации. Безусловно, этот метод экономически выгоден, безопасен в связи с отсутствием ионизирующего излучения и неинвазивен в связи с отсутствием необходимости вводить контрастное вещество. Использование ультразвука имеет также такие важные преимущества, как, например, то, что он не требует подготовки пациента, может многократно повторяться в любых условиях, не причиняет пациенту значимого дискомфорта. Абсолютных противопоказаний для проведения УЗИ нет, кроме отказа пациента от исследования.

Преимуществом УЗИ также является выявление во время исследования местной болезненности, которая может повысить точность диагностики [16]. Это особенно актуально, когда пациент поступает на исследование «с колес» без каких-либо данных. Кроме того, под контролем УЗИ в режиме реального времени возможно выполнение интервенционных процедур [16].

В целом методика УЗИ и признаки ОА в режиме реального времени претерпели лишь незначительную эволюцию. Основным арсеналом УЗИ остается введенное еще в 1986 г. градуированное компрессионное УЗИ в реальном времени, обладающее превосходной специфичностью. На сегодняшний день единичны сообщения об использовании в ультразвуковой диагностике ОА эластографии, контрастного усиления [17].

Несмотря на развитие методик УЗИ с улучшением контрастности, пространственного и временного разрешения, ограничения в диагностике ОА при УЗИ прежние: трудность визуализации аппендикса у пациентов с ожирением, метеоризмом, атипичным расположением аппендикса [3, 16, 17].

Для повышения диагностической точности УЗИ предлагают различные усовершенствованные стандартизированные алгоритмы. К примеру, начать сканирование в точке болезненности, а затем расширить зону с использованием высоко- и низкочастотного датчиков [16]. Другие авторы предлагают начать сканирование брюшной полости конвексным датчиком (2–5 МГц), а затем целенаправленно искать червеобразный отросток, используя линейный датчик (7,5–14 МГц), ориентируясь на точку максимальной болезненности. В тех случаях, когда врач не может визуализировать аппендикс, следующим шагом должен быть поиск косвенных сонографических признаков ОА [3].

Chang S.T. et al. предлагают трехэтапный алгоритм при УЗИ, суть которого заключается в том, что, если аппендикс не визуализируется в положении пациента лежа на спине, последнего располагают под углом  $45^\circ$  на левом боку и сканируют в коронарной плоскости через правый бок параллельно поясничной мышце [18]. Если аппендикс все равно не идентифицирован, то проводится повторное сканирование на спине с улучшенным акустическим окном, возникающим в результате перемещения кишки. Для проведения этого алгоритма специалисту, проводящему УЗИ, по данным авторов, потребовалось дополнительное время (около 5–10 мин), но при этом снизилась частота последующего использования КТ. Частота визуализации аппендикса увеличилась с 31,0 до 52,5 % у всех пациентов, а использование КТ снизилось с 31,3 до 17,7 %, при этом статистически значимые изменения были очевидны как у детей, так и у взрослых [18].

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

КТ считается золотым стандартом обследования пациентов с подозрением на ОА из-за ее высокой чувствительности и специфичности и значительно превосходит УЗИ у пациентов с атипичной клинической картиной и подозрением на перфорацию [3, 5, 13, 16]. КТ особенно полезна для выявления альтернативных диагнозов при подозрении на ОА, поскольку позволяет визуализировать анатомические структуры, труднодоступные при УЗИ, например забрюшинное пространство.

Основными ограничивающими факторами использования КТ являются риски, связанные с ионизирующим излучением и введением контрастного вещества.

Наиболее обсуждаемый риск, связанный с ионизирующим излучением, — это, безусловно, риск пожизненного развития рака. В литературе высказываются предположения, что частота злокачественных новообразований у 1 из каждых 500 пациентов связана с облучением, полученным при КТ в молодом возрасте [19]. Также есть предположения, что в будущем 2 % случаев рака будут вызваны только воздействием ионизирующего излучения, полученного при КТ [5, 13].

Если предположить, что канцерогенный риск для отдельного пациента очень мал, то риск, прогнозируемый для популяции, может представлять собой реальный риск развития рака. По мнению авторов, беспокойство основано на следующих эпидемиологических знаниях. Во-первых, огромное количество пациентов во всем мире подвергается КТ при подозрении на ОА из-за высокой заболеваемости и популярности этого метода. Во-вторых, среди пациентов, подвергшихся воздействию КТ, число тех, у кого оказывается нормальный аппендикс, значительно превышает число пациентов с подтвержденным ОА. В-третьих, значительная часть пациентов с подозрением на ОА — это подростки и молодые люди, наиболее уязвимый контингент [15].

Именно это привело к попыткам снизить воздействие излучения при КТ, используемой для диагностики, в частности ОА. Многочисленные предложенные пути снижения дозы радиационного воздействия при КТ можно разделить на две группы. Первая из них связана с технологическим прогрессом, вторая — с усовершенствованием методики исследования.

Исследований по диагностической точности низкодозовой КТ при ОА недостаточно. Некоторые авторы говорят о том, что низкодозовая КТ может обеспечить высокую диагностическую эффективность при снижении лучевой нагрузки [16]. В исследовании Vom W.J. et al., сравнивающим низкодозовую и стандартную КТ, не было обнаружено существенных различий [11]. Подобные результаты получены Kim H.Y. et al., но в данной статье авторы предполагают, что отсутствие разницы между подгруппами может быть обусловлено тем, что большинство пациентов имели недостаточный или нормальный вес и только 17 % — избыточный. Авторы настаивают на необходимости дальнейших исследований с участием большего числа пациентов с избыточным весом для сравнения низкодозовой и стандартной КТ в диагностике ОА [20]. Низкодозовая КТ без контрастирования так же эффективна, как и стандартная КТ с контрастированием для выявления признаков ОА [3]. Некоторые исследователи настаивают на применении низкодозовой КТ при оказании неотложной помощи. Однако внедрение низкодозовой КТ происходит медленно из-за беспокойства врачей низким качеством изображений, что может привести к ошибочному диагнозу [15]. Иерусалимское руководство WSES от 2020 г. по диагностике и лечению ОА рекомендует у пациентов с подозрением на ОА и отрицательными результатами УЗИ использовать низкодозовую КТ с контрастным усилением вместо стандартной [6].

При проведении КТ для снижения дозы рекомендуется также уменьшение зоны сканирования [2]. С этой целью предлагают использовать фокусированную КТ. В обзоре Tarulli M. et al. показано, что некоторые авторы пишут о достижении чувствительности 100, специфичности 95 % и точности 98 % [7]. Другие, напротив, полагают, что использование фокусированной КТ может привести к пропуску альтернативных диагнозов за пределами поля сканирования. Исследование самих авторов показало, что фокусированная КТ с внутривенным и пероральным контрастированием имеет высокую диагностическую точность с чувствительностью и специфичностью 100 % [7].

При проведении ургентного КТ-исследования важна экономия времени, затраченного на сканирование и интерпретацию изображений. КТ с внутривенным контрастированием более затратна по времени. Также никто не станет спорить, что интерпретация одной фазы или множества фаз потребует разного времени.

В мировой литературе за всю историю использования КТ в диагностике ОА отмечалось разнообразие выбора



способа контрастирования, включая только пероральное, пероральное и трансректальное, а также пероральное и внутривенное контрастирование.

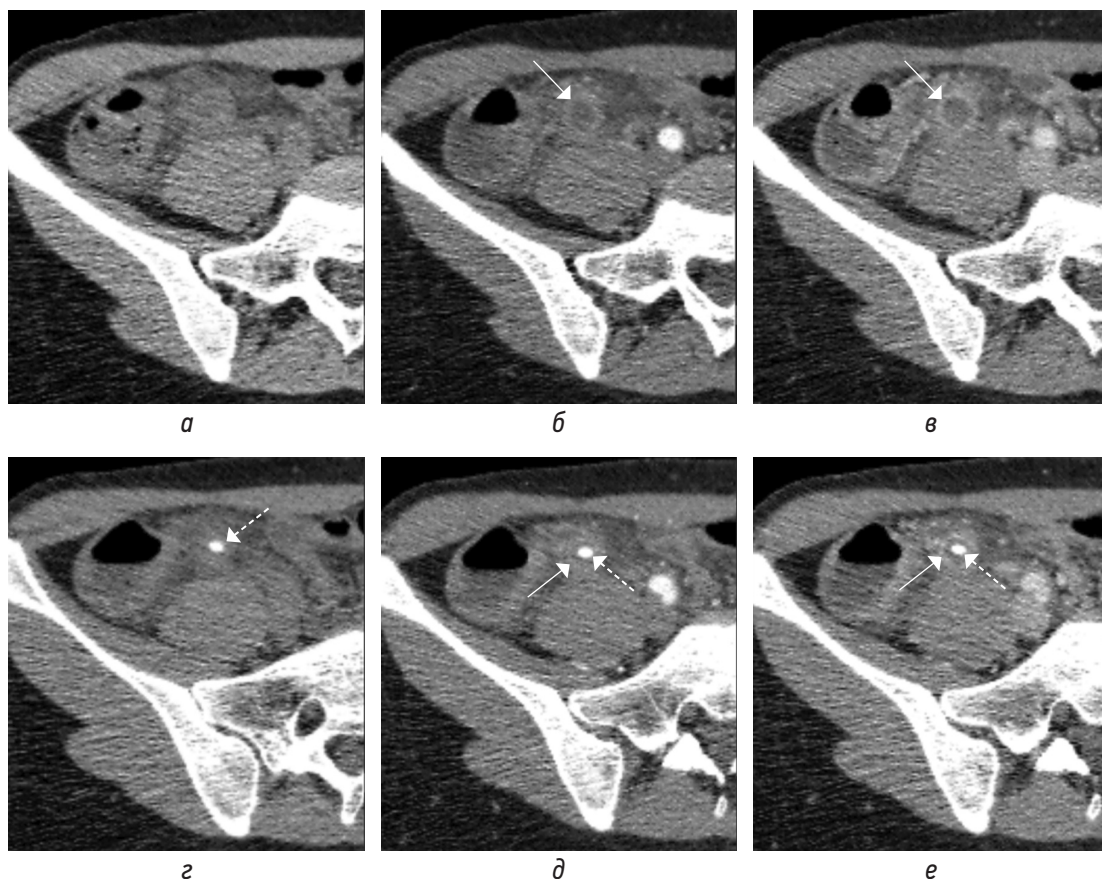
Продолжается дискуссия вообще о целесообразности использования контрастного вещества в диагностике ОА. Это актуально для пациентов, которым противопоказаны йодсодержащие контрастные вещества в связи с известной аллергией на них, почечной недостаточностью или гипертиреозом [3, 21]. Для таких пациентов предпочтительным является использование нативной КТ (без внутривенного введения контрастного вещества), поскольку значимых различий диагностической эффективности нативной и контрастно-усиленной (с внутривенным введением контрастного вещества) или комбинированной КТ (нативной + усиленной) в диагностике ОА и в поиске альтернативных диагнозов в научных исследованиях не обнаружено. Так, по данным Eurboonyapin K. et al., при нативной КТ и КТ с контрастным усилением в диагностике ОА чувствительность и специфичность колебались от 80,7 до 87,7 % и от 80,7 до 86,7 % [21].

Rait J.S. et al. в своем исследовании пришли к выводу, что оптимально либо отсутствие

предоперационной визуализации, либо бесконтрастное КТ-исследование живота и таза, обеспечивающее снижение ионизирующего излучения и отсутствие нефротоксичных контрастных веществ для визуализации аппендикса [14].

В наши дни наиболее часто используемым протоколом является нативная КТ живота и таза с последующим внутривенным введением контрастного вещества и (иногда) пероральным контрастированием. Рекомендуется использовать однофазное, а не многофазное сканирование, чтобы избежать любой дополнительной дозы [21]. Наиболее информативной для оценки является портоинозная фаза [3] (рис. 1, а–е).

В последние годы появились данные о двухэнергетической КТ, которая улучшает качественную и количественную оценку стенки кишечника с возможностью визуализации тонких различий в контрастировании слизистой оболочки, что повышает выявление ранней ишемии кишечника, острого воспаления. Lev-Cohain N. et al. показали, что благодаря этой технологии улучшилась субъективная оценка усиления стенок червеобразного отростка при остром воспалении [22].



**Рис. 1.** На КТ-изображениях в аксиальной плоскости в нативную (а, з), артериальную (б, д), портоинозную (в, е) фазы на двух уровнях демонстрируется накопление контрастного вещества стенками аппендикулярного отростка (стрелка) в разные постконтрастные фазы в сравнении с нативной. В просвете аппендикса на фоне жидкостного содержимого визуализируется фекалит (пунктирная стрелка)

**Fig. 1.** CT images in the axial plane in the native phase (а, з), arterial phase (б, д), portovenous phase (в, е) at two levels demonstrate the accumulation of contrast agent by the walls of the appendicular process (arrow) in different post-contrast phases in comparison with the native. In the lumen of the appendix, fecal matter is visualized against the background of liquid contents (dotted arrow)



## ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ ОА

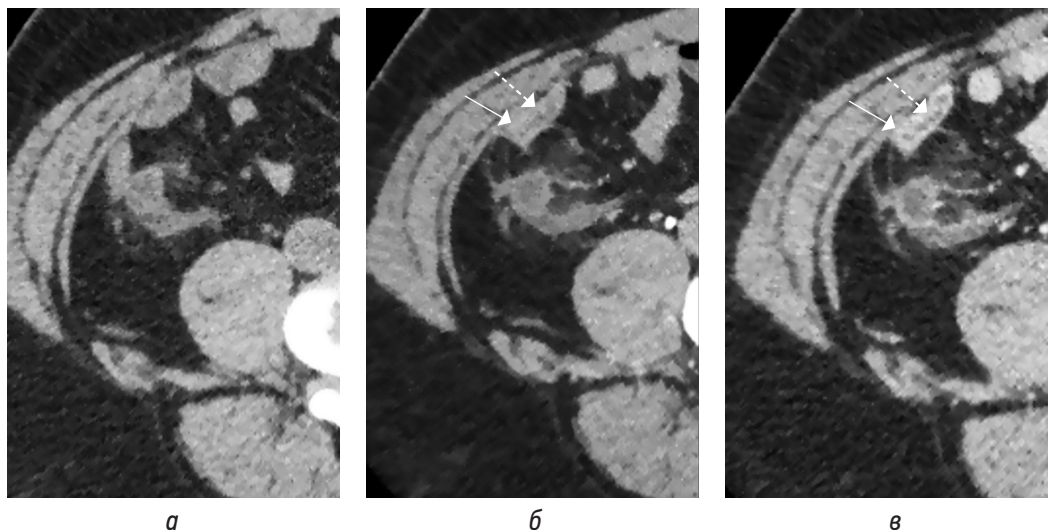
Независимо от используемого метода визуализации признаки ОА можно разделить на прямые и косвенные. Первые включают увеличение диаметра аппендикса и утолщение стенок. Косвенные признаки ОА связаны с изменениями в просвете аппендикса и прилежащих мягких тканях, анатомических структурах [3, 16].

Диаметр аппендикса суммарно представлен содержанием и стенками аппендикса. При нативной КТ не всегда удается дифференцировать стенки от содержимого, необходимо введение контрастного вещества (рис. 2), в то время как при высокочастотном УЗИ возможно дифференцировать слои стенки аппендикса, наиболее информативен срез по короткой оси отростка (рис. 3, а, б). Во всех источниках утолщением стенок аппендикса считается толщина более 2 мм. Только при УЗИ возможно определить несжимаемость при компрессии аппендикса, что является важным признаком острого воспаления [18].

Неоднозначно мнение по поводу числового показателя увеличения диаметра. Традиционным пороговым значением для визуализационной диагностики ОА (УЗИ, КТ, МРТ) является диаметр 6–7 мм (рис. 4) [3, 16, 19].

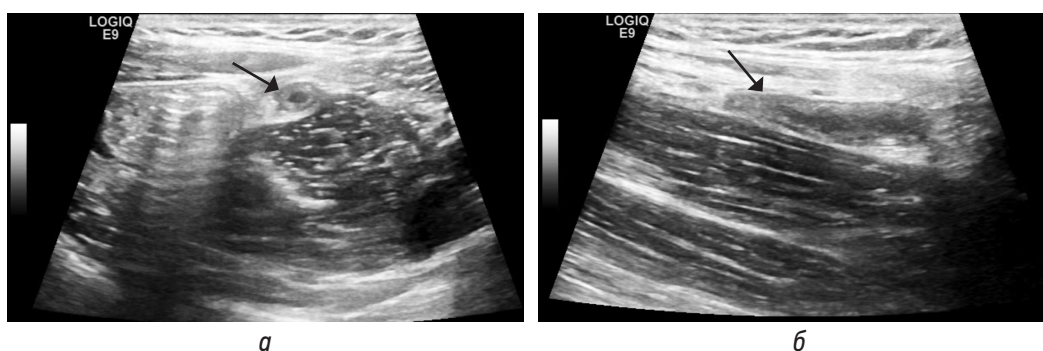
Отдельные авторы рекомендуют использовать пороговый диаметр 9,25 мм, опираясь на проведенный анализ литературы и обосновывая это тем, что диаметр нормального аппендикса может составлять более 6 мм [14]. В 2015 г. Trout A.T. et al. сообщили о более высокой точности трехкатегориальной интерпретации диаметра аппендикса при УЗИ в диагностике ОА у детей, чем традиционное пороговое значение 6 мм [23]. По их данным, ОА присутствовал в 2,6, 65 и 96 % соответственно при диаметрах аппендикса до 6 мм, от 6 до 8 и свыше 8 мм. Авторы статьи считают, что диагноз ОА не следует ставить только на основании диаметра, поскольку это приведет к ложноположительным результатам (рис. 5, а, б) [23].

Просвет аппендикса может расширяться за счет неоднородного внутреннего содержимого без наличия (рис. 6, а, з) или с присутствием (рис. 6, б, в, д, е) аппендиколита.



**Рис. 2.** КТ-изображения в аксиальной плоскости в нативную (а), артериальную (б), портоинозную (в) фазы демонстрируют (б, в) накопление контрастного вещества стенкой аппендикулярного отростка (стрелка) с более четкой дифференцировкой стенок от содержимого в просвете аппендикса (пунктирная стрелка)

**Fig. 2.** CT images in the axial plane in the native phase (a), arterial phase (б), portovenous phase (в) demonstrate (б, в) the accumulation of contrast agent by the wall of the appendicular process (arrow) with a clearer differentiation of the walls from the contents in the lumen of the appendix (dotted arrow)



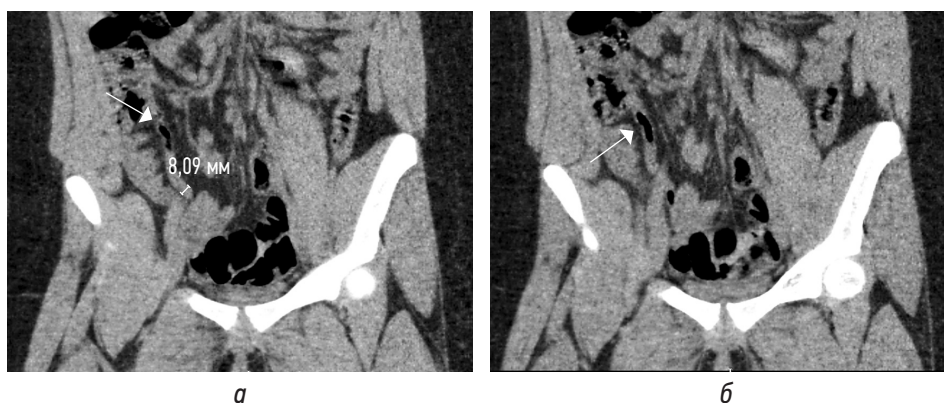
**Рис. 3.** Сонограммы воспаленного аппендикса (стрелки) в В-режиме по короткой (а) и длинной (б) осям

**Fig. 3.** Sonograms of the inflamed appendix (arrows) in B-mode on the short axis (a) and on the long axis (б)



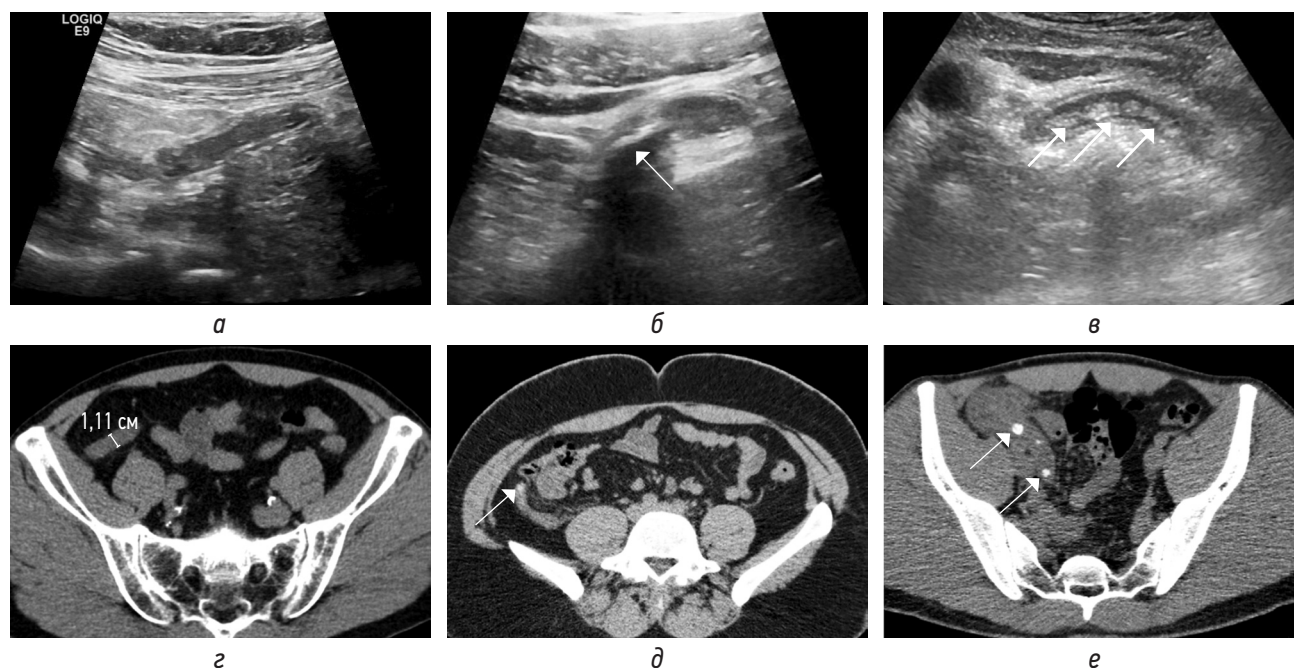
**Рис. 4.** КТ-изображения двух пациентов с острым аппендицитом во фронтальной плоскости в нативную фазу с указанием диаметров аппендикулярных отростков

**Fig. 4.** CT images of two patients with acute appendicitis in the frontal plane in the native phase, indicating the diameters of the appendicular processes



**Рис. 5.** КТ-изображения во фронтальной плоскости в нативную фазу (а, б) нормального аппендикулярного отростка с диаметром 8,09 мм и содержащим пузырьки газа (стрелки) без клинических признаков острого аппендицита

**Fig. 5.** CT images in the frontal plane in the native phase (а, б) of a normal appendicular process with a diameter of 8,09 mm and containing gas bubbles (arrows) without clinical signs of acute appendicitis



**Рис. 6.** Сонограммы в В-режиме по длинной оси аппендиксов (а–в), КТ-изображения в аксиальной плоскости в нативную фазу (z–e) только с жидкостным содержимым в аппендиксе (а, z), с единичным аппендиколитом (б, д), с множественными аппендиколитами (в, e). Аппендиколиты указаны стрелками

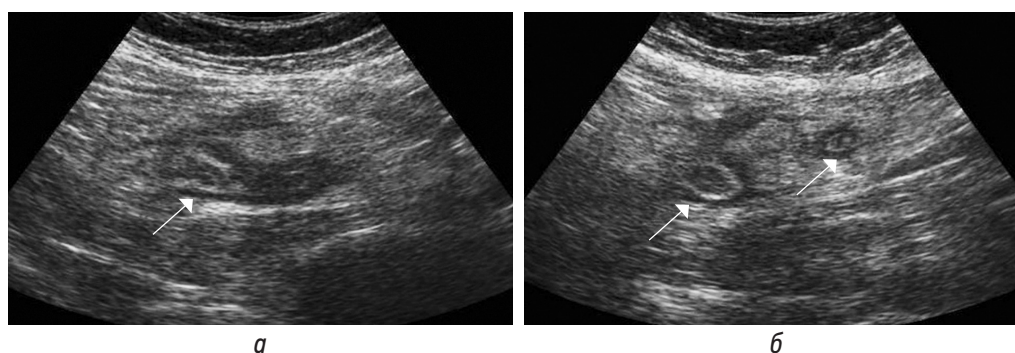
**Fig. 6.** Sonograms in B-mode along the long axis of appendixes (а–в), CT images in the axial plane in the native phase (z–e) only with liquid contents in the appendix (а, z), with a single appendicolitis (б, д), with multiple appendicolitis (в, e). Appendicolites are indicated by arrows





**Рис. 7.** КТ-изображения во фронтальной (а) и в сагитальной (б) плоскостях в нативную фазу: вокруг аппендикулярного отростка (стрелки) тяжистое уплотнение жировой клетчатки. Купол слепой кишки (пунктирная стрелка)

**Fig. 7.** CT images in the frontal (a) and sagittal (b) planes in the native phase: around the appendicular process (arrows) there is a heavy thickening of adipose tissue. Dome of the cecum (dotted arrow)



**Рис. 8.** Сонограммы в В-режиме (а — продольный скан аппендикса; б — поперечный скан аппендикса). Воспаленный аппендикс (стрелки) окружен воспаленной жировой тканью более высокой эхогенности

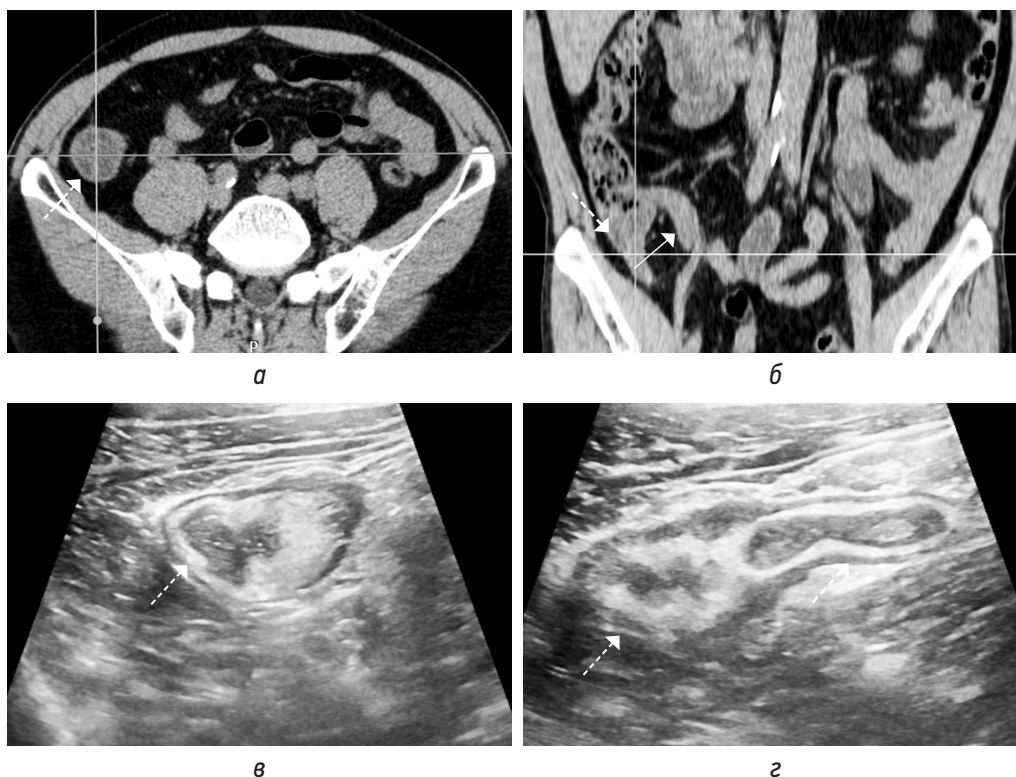
**Fig. 8.** B-mode sonograms (a — longitudinal scan of the appendix; б — transverse scan of the appendix). The inflamed appendix (arrows) is surrounded by inflamed adipose tissue of higher echogenicity

Другие косвенные признаки ОА: отек периаппендикулярной жировой клетчатки (рис. 7, а, б; 8, а, б); утолщение за счет отека прилегающей стенки кишки (рис. 9, а–г); расширение просвета кишки за счет газа или жидкости с ослабленной перистальтикой; периаппендикулярное жидкостное скопление или абсцесс (рис. 10, а, б); лимфаденопатия (рис. 11, а); абдоминальный выпот (рис. 11, з) [3, 16, 18].

Также к косвенным признакам ОА можно отнести гиперваскуляризацию стенок аппендикса. Этот признак зависит от формы ОА и может отсутствовать при гангренозной форме.

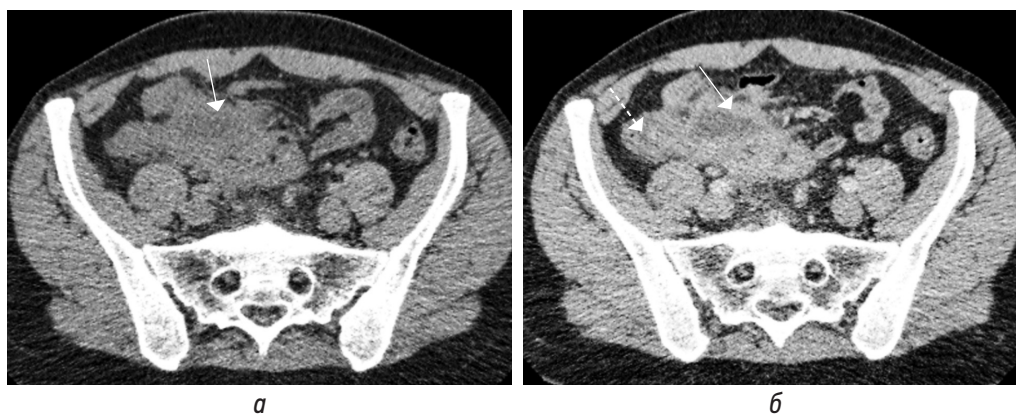
Важным фактором успеха консервативного лечения является отбор пациентов с неосложненным и осложненным ОА. Согласно имеющимся в настоящее время данным, УЗИ, КТ, МРТ или комбинация УЗИ и КТ имеют ограничения в дифференциации осложненного и неосложненного ОА [11]. В исследовании Wu J. et al. при сравнении УЗИ и КТ при различных типах ОА, включая катаральный, гнойный и гангренозный аппендицит, обнаружили, что частота выявления трех типов ОА составила при УЗИ 81,8, 86,0 и 90,9 % соответственно и при КТ 60,0, 92,6 и 100 % [16].

В систематическом обзоре и метаанализе Kim H.Y. et al. у пациентов с подозрением на аппендицит при КТ для дифференциации осложненного и неосложненного ОА было выделено 10 информативных КТ-признаков, включая: 1) дефект усиления стенки аппендикса; 2) внепросветный газ; 3) внутрипросветный газ; 4) уплотнение периаппендикулярной жировой клетчатки; 5) абсцесс; 6) скопление периаппендикулярной жидкости; 7) внепросветный аппендиколит; 8) внутрипросветный аппендиколит; 9) асцит; 10) кишечную непроходимость [10]. Информативные характеристики 9 КТ-признаков имели общую тенденцию проявлять относительно высокую специфичность, но низкую чувствительность, за исключением уплотнения периаппендикулярной жировой ткани с чувствительностью более 90 %, но низкой специфичностью — 40 %. Дефект усиления стенки аппендикса был единственным признаком с умеренной чувствительностью (59 %) и высокой специфичностью (96 %). Обобщая результаты метаанализа, авторы заключили, что из 10 информативных КТ-признаков осложненного ОА уплотнение периаппендикулярной жировой клетчатки и дефект усиления стенки аппендикса показали наибольшую чувствительность, в то время как внепросветный аппендиколит,



**Рис. 9.** На нативных КТ-томограммах в аксиальной (а) и фронтальной (б) плоскостях и соответствующих сонограммах (в, з) визуализируется аппендикс (стенки толщиной 4 мм, в просвете (до 6 мм) неоднородное содержимое) (стрелка) с отеком стенок слепой кишки (пунктирная стрелка). Прилежащая жировая клетчатка без видимых изменений

**Fig. 9.** On native CT-tomograms in the axial (a) and frontal (b) planes and corresponding sonograms (v, z), the appendix is visualized (walls 4 mm thick, in the lumen (up to 6 mm) heterogeneous contents) (arrow) with edema of the walls of the cecum (dotted arrow). Adjacent adipose tissue without visible changes



**Рис. 10.** На нативных КТ-томограммах в аксиальной плоскости визуализируется абсцесс (стрелка) с неразличимым на его фоне воспаленным аппендиксом. Купол слепой кишки (пунктирная стрелка)

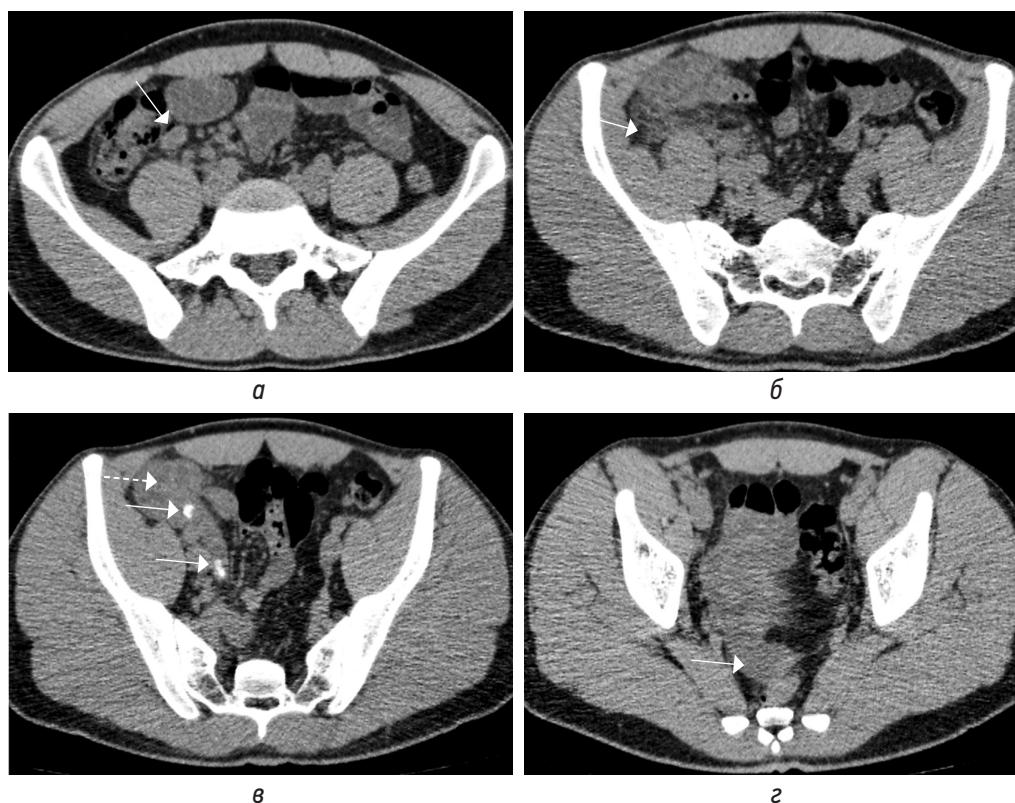
**Fig. 10.** On native CT scans, an abscess (arrow) is visualized in the axial plane with an inflamed appendix indistinguishable against its background. Dome of the cecum (dotted arrow)

абсцесс и внепросветный газ показали наиболее высокую специфичность. Авторы предложили рассматривать наличие любого из перечисленных признаков как предиктор осложненного ОА [10].

Однако в позднем отчете этих же авторов критерий «любой из 10 признаков» предлагается использовать только при наличии прямых признаков КТ ОА [20]. Применение критерия любого из 10 признаков к пациентам независимо

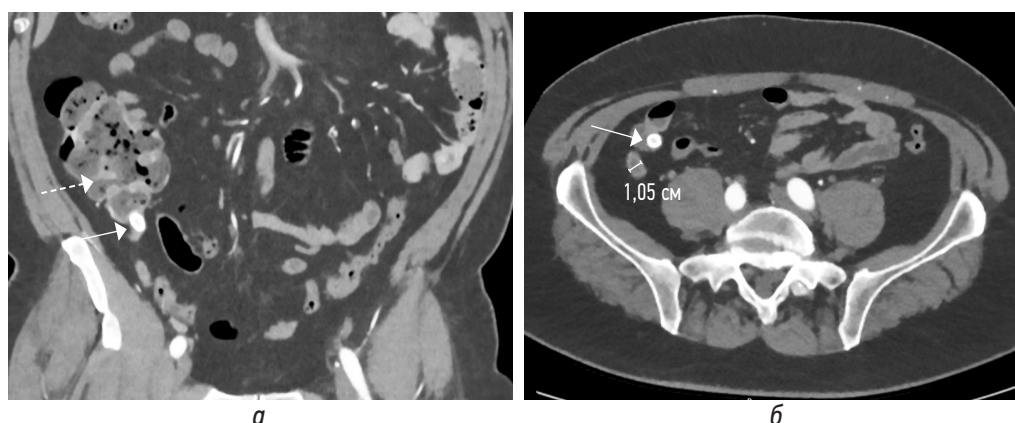
от оценки вероятности ОА привело к снижению специфичности. Например, такие предикторы, как внутрипросветный газ (рис. 5, а, б) или внутрипросветный аппендикулит могут наблюдаться и в нормальном аппендиксе [20]. Известно, что феколиты могут быть обнаружены в нормальном аппендиксе без визуализационных и гистопатологических признаков воспаления [2, 14] (рис. 12, а, б). Другие авторы считают, что аппендикулиты связаны





**Рис. 11.** Нативные КТ-томограммы в аксиальной плоскости. Острый аппендицит с реактивной регионарной лимфоаденопатией (а, стрелка), отеком прилежащей жировой клетчатки (б, стрелка), с наличием аппендиколитов (в, стрелки), утолщением стенок слепой кишки (в, пунктирная стрелка), малым абдоминальным выпотом (г, стрелка)

**Fig. 11.** Native CT-tomograms in the axial plane. Acute appendicitis with reactive regional lymphadenopathy (a, arrow), edema of the adjacent adipose tissue (b, arrow), with the presence of appendicolitis (в, arrow), thickening of the walls of the cecum (в, dotted arrow), small abdominal effusion (г, arrow)



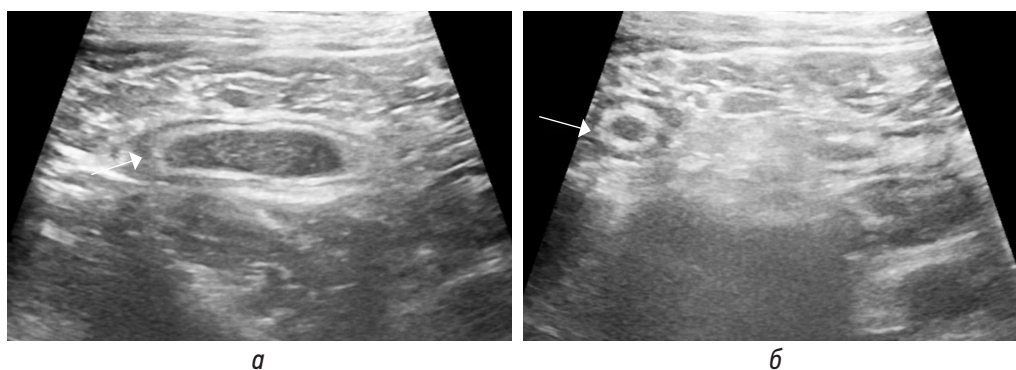
**Рис. 12.** КТ-изображения во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях в артериальную фазу. При КТ-ангиографии случайно выявлен аппендиколит в устье аппендикулярного отростка (стрелки) с увеличением диаметра аппендикса до 10 мм, без клинико-лабораторных данных за острое воспаление. Купол слепой кишки (а, пунктирная стрелка)

**Fig. 12.** CT images in the frontal (a) and axial (б) planes in the arterial phase. CT angiography accidentally revealed appendicolitis at the mouth of the appendicular process (arrows) with an increase in the diameter of the appendix to 10mm, without clinical and laboratory data for acute inflammation. The dome of the cecum (a, dotted arrow)

с более высокой частотой перфораций, и предполагают увеличение частоты неудач консервативной антибиотикотерапии неосложненного ОА из-за того, что аппендиколит служит очагом продолжающейся или рецидивирующей инфекции [2, 24]. По данным исследований, у взрослых с подтвержденным ОА аппендиколит был обнаружен

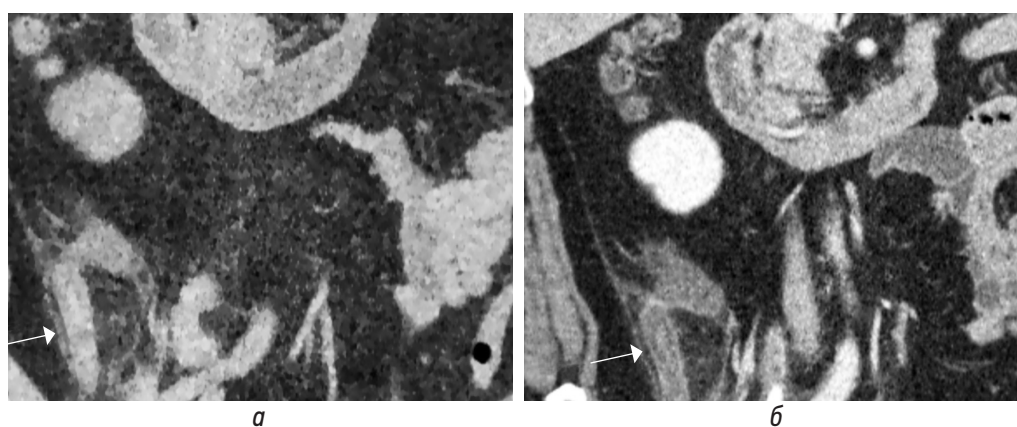
в 30–40 % случаев. [2, 24]. Ranieri D.M. et al. при КТ обнаружили аппендиколиты у 38,7 % (96/248) пациентов с ОА; у 4,4 % (11/248) аппендиколиты отсутствовали [24].

Hoffmann J.C. et al. предлагают новую классификацию ОА, основной целью которой является дифференциация осложненного ОА от неосложненного на основании



**Рис. 13.** Сонограммы в В-режиме (*а* — продольный скан аппендикса; *б* — поперечный скан аппендикса). Воспаленный аппендикс (стрелки) с четко дифференцируемыми стенками, содержимым в просвете

**Fig. 13.** B-mode sonograms (*a* — longitudinal scan of the appendix; *b* — transverse scan of the appendix). Inflamed appendix (arrows) with clearly differentiable walls, contents in the lumen



**Рис. 14.** КТ-изображения во фронтальной плоскости в нативную (*а*) и постконтрастную (*б*) фазы: аппендикулярный отросток (стрелки) увеличен (12 мм), стенки усиливаются, умеренная исчерченность периаппендикулярной жировой клетчатки

**Fig. 14.** CT images in the frontal plane in the native phase (*a*) and post-contrast phase (*b*): the appendicular process (arrows) is enlarged (12 mm), the walls are strengthened, moderate striation of periappendicular adipose tissue

предоперационных изображений УЗИ и КТ [2]. Авторы предлагают разделить ОА на пять основных типов:

Тип 0: нормальный аппендикс.

Тип X: аппендикс не визуализируется.

Тип 1: острый неосложненный аппендицит:

1а — пограничный;

1б — флегмонозный.

Тип 2: острый осложненный аппендицит без перфорации:

2а — тяжелая флегмона с обструкцией или наличием внепросветной жидкости;

2б — гангренозный.

Тип 3: острый осложненный аппендицит с перфорацией:

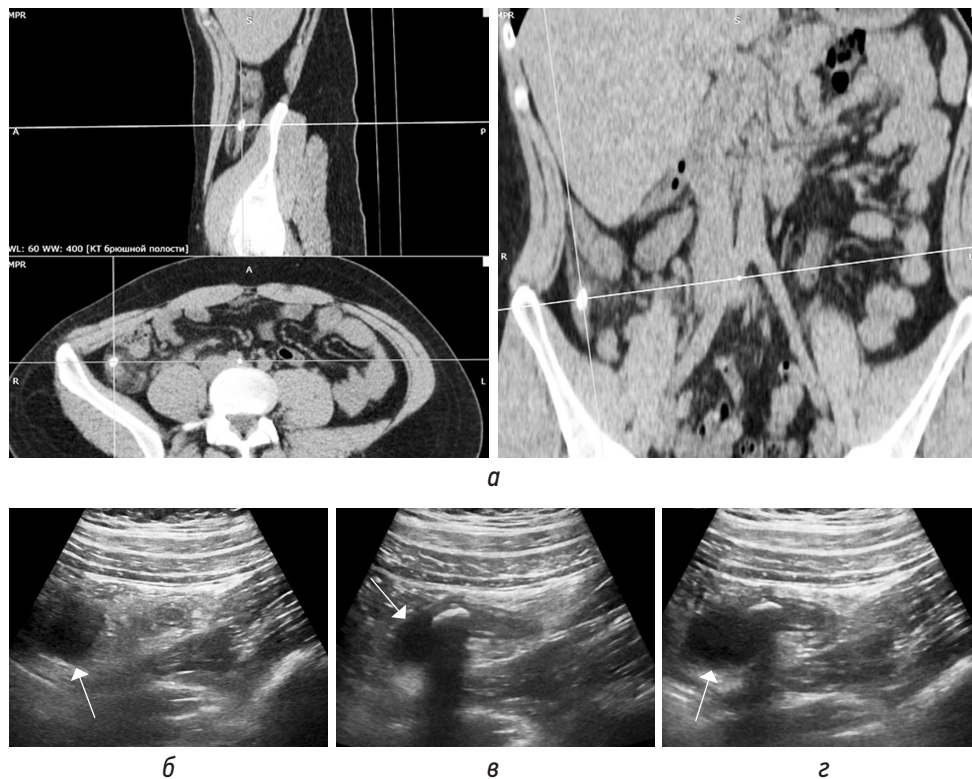
3а — абсцесс или псевдоопухоль аппендикса;

3б — свободная перфорация.

При пограничном ОА (тип 1а), при поражении только слизистой и подслизистой оболочек, незначительно увеличивается диаметр аппендикса (6–8 мм) с сохранением слоев, без косвенных признаков воспаления (рис. 13, *а, б*). При неосложненном флегмонозном ОА (тип 1б) слои аппендикса сохранены, размыты, диаметр увеличен

(обычно >8 мм), гиперваскуляризация/усиление стенок, отсутствие или минимальное количество внепросветной жидкости, умеренная гиперэхогенность/исчерченность периаппендикулярной жировой клетчатки (рис. 14, *а, б*).

Осложненный ОА характеризуется либо перфорацией (тип 3), либо ожидаемой перфорацией (тип 2). Ключевым визуализационным признаком осложненного ОА являются выраженные изменения периаппендикулярной ткани: гиперэхогенность на УЗИ или тяжистое уплотнение на КТ. Выраженная, но все еще локализованная периаппендикулярная жидкость или обструкция наблюдается при тяжелом флегмонозном ОА (тип 2а). Гангренозный ОА (тип 2б) характеризуется наличием интрамурального газа и/или потерей экзогенного подслизистого слоя. Некоторые авторы классифицируют тяжелый флегмонозный ОА (тип 2а) и даже гангренозный ОА (тип 2б) как неосложненный ОА, предположительно потому, что они определяют осложнения исключительно по наличию перфорации. Hoffmann J.C. et al. предлагают классифицировать эти типы как осложненные ОА в соответствии с консенсусным заявлением Европейской ассоциации эндоскопической хирургии, опираясь на многочисленные исследования, показавших,



**Рис. 15.** КТ-томограммы (а) в трех плоскостях на уровне аппендикса с наличием в нижней трети аппендиколита (на изображениях соответствует точке пересечения секущих линий) с обструкцией просвета и расширением просвета выше препятствия, с отеком периаппендикулярной жировой клетчатки. Сонограммы (б–з) в В-режиме демонстрируют аппендикулит, участки аппендикса без расширения просвета и мешковидное расширение выше препятствия (стрелка)

**Fig. 15.** CT-tomograms (a) in three planes at the level of the appendix with the presence of appendicolitis in the lower third (in the images corresponds to the intersection point of the secant lines) with obstruction of the lumen and expansion of the lumen above the obstacle, with swelling of the periappendicular fatty tissue. Sonograms (b–z) in B-mode demonstrate appendicolitis and areas of the appendix without expansion of the lumen and sac-like expansion above the obstacle (arrow)

что аппендикулит с обструкцией (рис. 15, а–з), выраженное периаппендикулярное воспаление и гангрена указывают на неизбежную перфорацию [2]. Перфорация может быть прикрытой с абсцессом (тип 3а) или неприкрытой со свободной жидкостью, газом и гноем в брюшной полости (тип 3б). Иногда можно обнаружить псевдообразование аппендикса за счет вовлечения в воспалительный процесс прилежащих петель тонкой или толстой кишки, что также представляет собой локализованную форму перфорации, т. е. тип 3а.

Визуализация всего аппендикса, включая верхушку, очень важна, поскольку воспаление может поражать не полностью аппендикс. В таких случаях необходимо либо повторное УЗИ, либо КТ, особенно у пациентов с высоким риском и старше 40 лет [2].

Современное лечение ОА требует не только правильного диагноза, но и дифференциальной диагностики осложненных и неосложненных форм ОА. Поэтому сбор анамнеза, клиническое обследование и лабораторная диагностика должны дополняться визуализационной диагностикой. Так, Иерусалимское руководство WSES от 2020 г. по диагностике и лечению ОА рекомендует рутинно использовать комбинацию клинических параметров и УЗИ с целью снижения использования КТ. Пациентам группы высокого

риска моложе 40 лет перед диагностической и/или лечебной лапароскопией рекомендуют избегать проведения КТ. Эта рекомендация вызвала дебаты среди экспертов: одни настаивают на необходимости рутинной визуализации с помощью КТ для всех пациентов высокого риска перед любой операцией, а другие отстаивают преимущества клинической оценки и стратификации риска и считают их достаточными для проведения лапароскопии [6]. Вопрос, использовать ли дооперационную визуализацию и какую именно, и сегодня остается без однозначного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что за последние годы технологии продвинулись вперед с широким арсеналом доступных лабораторных маркеров воспаления и визуализационных методов диагностики, точная диагностика ОА по-прежнему представляет собой проблему. Изолированное использование только клинических данных, лабораторных показателей или визуализационных данных ненадежно и не может использоваться в диагностике ОА. Для пациента с подозрением на ОА для повышения точности диагностики, уменьшения осложнений или



исключения необходимости подвергать ненужным диагностическим и лечебным процедурам необходим мультидисциплинарный и мультимодальный подход с учетом возраста, пола и конституции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** Финансирование данной работы не проводилось.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крылов Н., Самохвалов А. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике острого аппендицита // *Врач*. 2016. Т. 27, № 12. С. 39–41.
2. Hoffmann J.C., Trimbom C.-P., Hoffmann M., et al. Classification of acute appendicitis (CAA): treatment directed new classification based on imaging (ultrasound, computed tomography) and pathology // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2021. Vol. 36, N. 11. P. 2347–2360. doi: 10.1007/s00384-021-03940-8
3. Nicqeshen N., Dilashini S., Kirthana S. Role of clinical scoring system and imaging in acute appendicitis in adults: a review of literature // *Med. J. Malaysia*. 2020. Vol. 75, N. 3. P. 316–321. PMID: 32467556
4. Noori I.F., Jabbar A.S., Noori A.F. Clinical scores (Alvarado and AIR scores) versus imaging (ultrasound and CT scan) in the diagnosis of equivocal cases of acute appendicitis: a randomized controlled study // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2023. Vol. 85, N. 4. P. 676–683. doi: 10.1097/MS9.0000000000000270
5. Raffa A., Abduljabbar A., Alharthy A. Comparison of ultrasound and computed tomography scanning accuracy in diagnosing acute appendicitis at King Abdulaziz university hospital // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N. 11. P. e31880. doi: 10.7759/cureus.31880
6. Di Saverio S., Podda M., De Simone B., et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines // *World J. Emerg. Surg.* 2020. Vol. 15, N. 1. P. 27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3
7. Tarulli M., Rezende-Nedo J., Vlachou P.A. Focused CT for the evaluation of suspected appendicitis // *Abdom Radiol (NY)*. 2019. Vol. 44, N. 6. P. 2081–2088. doi: 10.1007/s00261-019-01942-3
8. Téoule P., de Laffolie J., Rolle U., Reissfelder C. Acute appendicitis in childhood and adulthood // *Dtsch Arztebl Int.* 2020. Vol. 117, N. 45. P. 764–774. doi: 10.3238/arztebl.2020.0764
9. Bhangu A. RIFT Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis // *Br. J. Surg.* 2020. Vol. 107, N. 1. P. 73–86. doi: 10.1002/bjs.11440
10. Kim H.Y., Park J.H., Lee Y.J., et al. Systematic review and meta-analysis of CT features for differentiating complicated and uncomplicated appendicitis // *Radiology*. 2018. Vol. 287, N. 1. P. 104–115. doi: 10.1148/radiol.2017171260
11. Bom W.J., Bolmers M.D., Gans S.L., et al. Discriminating complicated from uncomplicated appendicitis by ultrasound imaging, computed tomography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // *BJS Open*. 2021. Vol. 5, N. 2. Art. zraa030. doi: 10.1093/bjsopen/zraa030
12. Fersahoğlu M.M., Çiyiltepe H., Ergin A., et al. Effective use of CT by surgeons in acute appendicitis diagnosis // *Ulus. travma acil cerahî derg.* 2021. Vol. 27, N. 1. P. 43–49. doi: 10.14744/tjtes.2020.13359
13. Naidu A., Dhruwa C. Study on evaluation of ultrasound and CT scan indigagnosis of appendicitis // *International Journal of Health Sciences*. 2022. Vol. 6, N. S3. P. 9505–9511. doi: 10.53730/ijhs.v6nS3.8346
14. Rait J.S., Ajzajian J., McGillicuddy J., et al. Acute appendicitis and the role of pre-operative imaging: A cohort study // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2020. Vol. 59. P. 258–263. doi: 10.1016/j.amsu.2020.10.008
15. Park J.H., Salminen P., Tannaphai P., Lee K.H. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis in adolescents and young adults: review of evidence // *Korean J. Radiol.* 2022. Vol. 23, N. 5. P. 517–528. doi: 10.3348/kjr.2021.0596
16. Wu J., Zhang T., Zhu Y., Gong N. Diagnostic value of ultrasound compared to CT in patients with suspected acute appendicitis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017. Vol. 10, N. 10. P. 14377–14385.
17. Mostbeck G., Adam E.J., Nielsen M.B., et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first // *Insights Imaging*. 2016. Vol. 7, N. 2. P. 255–263. doi: 10.1007/s13244-016-0469-6
18. Chang S.T., Jeffrey R.B., Olcott E.W. Three-step sequential positioning algorithm during sonographic evaluation for appendicitis increases appendiceal visualization rate and reduces CT use // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014. Vol. 203, N. 5. P. 1006–1012. doi: 10.2214/AJR.13.12334
19. Zisman A., Novi B., Gaughan J., Carr L. Factors affecting utilization of CT scan following ultrasound evaluation of suspected appendicitis // *J. Osteopath. Med.* 2022. Vol. 122, N. 6. P. 313–318. doi: 10.1515/jom-2021-0251
20. Kim H.Y., Park J.H., Lee S.S., et al. CT in differentiating complicated from uncomplicated appendicitis: presence of any of 10 CT features versus radiologists' gestalt assessment // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2019. Vol. 213, N. 5. P. W218–W227. doi: 10.2214/AJR.19.21331
21. Eurboonyanun K., Rungwiriyanich P., Chamadol N., et al. Accuracy of nonenhanced CT vs contrast-enhanced CT for diagnosis of acute appendicitis in adults // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2021. Vol. 50, N. 3. P. 315–320. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.01.010
22. Lev-Cohain N., Sosna J., Meir Y., et al. Dual energy CT in acute appendicitis: value of low mono-energy // *Clin. Imaging*. 2021. Vol. 77. P. 213–218. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.04.007
23. Trout A.T., Towbin A.J., Fierke S.R., et al. Appendiceal diameter as a predictor of appendicitis in children: improved diagnosis with three diagnostic categories derived from a logistic predictive model // *Eur. Radiol.* 2015. Vol. 25, N. 8. P. 2231–2238. doi: 10.1007/s00330-015-3639-x
24. Ranieri D.M., Enzerra M.D., Pickhardt P.J. Prevalence of appendicoliths detected at CT in adults with suspected appendicitis // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2021. Vol. 216, N. 3. P. 677–682. doi: 10.2214/AJR.20.23149



## REFERENCES

1. Krylov N, Samokhvalov A. Ultrasound and computed tomography in the diagnosis of acute appendicitis. *Vrach*. 2016;27(12):39–41. (In Russ.)
2. Hoffmann JC, Trimbom C-P, Hoffmann M, et al. Classification of acute appendicitis (CAA): treatment directed new classification based on imaging (ultrasound, computed tomography) and pathology. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(11):2347–2360. doi: 10.1007/s00384-021-03940-8
3. Nicqeshen N, Dilashini S, Kirthana S. Role of clinical scoring system and imaging in acute appendicitis in adults: a review of literature. *Med J Malaysia*. 2020;75(3):316–321. PMID: 32467556
4. Noori IF, Jabbar AS, Noori AF. Clinical scores (Alvarado and AIR scores) versus imaging (ultrasound and CT scan) in the diagnosis of equivocal cases of acute appendicitis: a randomized controlled study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(4):676–683. doi: 10.1097/MS9.0000000000000270
5. Raffa A, Abduljabbar A, Alharthy A. Comparison of ultrasound and computed tomography scanning accuracy in diagnosing acute appendicitis at King Abdulaziz university hospital. *Cureus*. 2022;14(11):e31880. doi: 10.7759/cureus.31880
6. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3
7. Tarulli M, Rezende-Nedo J, Vlachou PA. Focused CT for the evaluation of suspected appendicitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2081–2088. doi: 10.1007/s00261-019-01942-3
8. Téoule P, de Laffolie J, Rolle U, Reissfelder C. Acute appendicitis in childhood and adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(45):764–774. doi: 10.3238/arztebl.2020.0764
9. Bhangu A. RIFT Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2020;107(1):73–86. doi: 10.1002/bjs.11440
10. Kim HY, Park JH, Lee YJ, et al. Systematic review and meta-analysis of CT features for differentiating complicated and uncomplicated appendicitis. *Radiology*. 2018;287(1):104–115. doi: 10.1148/radiol.2017171260
11. Bom WJ, Bolmers MD, Gans SL, et al. Discriminating complicated from uncomplicated appendicitis by ultrasound imaging, computed tomography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *BJS Open*. 2021;5(2):zraa030. doi: 10.1093/bjsopen/zraa030
12. Fersañoğlu MM, Çiyiltepe H, Ergin A, et al. Effective use of CT by surgeons in acute appendicitis diagnosis. *Ulus travma acil cerrahi derg*. 2021;27(1):43–49. doi: 10.14744/tjtes.2020.13359
13. Naidu A, Dhruwa C. Study on evaluation of ultrasound and CT scan in diagnosis of appendicitis. *International Journal of Health Sciences*. 2022;6(S3):9505–9511. doi: 10.53730/ijhs.v6nS3.8346
14. Rait JS, Ajzajian J, McGillicuddy J, et al. Acute appendicitis and the role of pre-operative imaging: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;59:258–263. doi: 10.1016/j.amsu.2020.10.008
15. Park JH, Salminen P, Tannaphai P, Lee KH. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis in adolescents and young adults: review of evidence. *Korean J Radiol*. 2022;23(5):517–528. doi: 10.3348/kjr.2021.0596
16. Wu J, Zhang T, Zhu Y, Gong N. Diagnostic value of ultrasound compared to CT in patients with suspected acute appendicitis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(10):14377–14385.
17. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging*. 2016;7(2):255–263. doi: 10.1007/s13244-016-0469-6
18. Chang ST, Jeffrey RB, Olcott EW. Three-step sequential positioning algorithm during sonographic evaluation for appendicitis increases appendiceal visualization rate and reduces CT use. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(5):1006–1012. doi: 10.2214/AJR.13.12334
19. Zisman A, Novi B, Gaughan J, Carr L. Factors affecting utilization of CT scan following ultrasound evaluation of suspected appendicitis. *J Osteopath Med*. 2022;122(6):313–318. doi: 10.1515/jom-2021-0251
20. Kim HY, Park JH, Lee SS, et al. CT in differentiating complicated from uncomplicated appendicitis: presence of any of 10 CT features versus radiologists' gestalt assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(5):W218–W227. doi: 10.2214/AJR.19.21331
21. Eurboonyanun K, Rungwiriyanich P, Chamadol N, et al. Accuracy of nonenhanced CT vs contrast-enhanced CT for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(3):315–320. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.01.010
22. Lev-Cohain N, Sosna J, Meir Y, et al. Dual energy CT in acute appendicitis: value of low mono-energy. *Clin Imaging*. 2021;77:213–218. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.04.007
23. Trout AT, Towbin AJ, Fierke SR, et al. Appendiceal diameter as a predictor of appendicitis in children: improved diagnosis with three diagnostic categories derived from a logistic predictive model. *Eur Radiol*. 2015;25(8):2231–2238. doi: 10.1007/s00330-015-3639-x
24. Ranieri DM, Enzerra MD, Pickhardt PJ. Prevalence of appendicoliths detected at CT in adults with suspected appendicitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(3):677–682. doi: 10.2214/AJR.20.23149

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Викторович Рязанов**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-0037-2854; eLibrary SPIN: 2794-6820;  
Author ID: 425550; e-mail: 79219501454@yandex.ru

**Гульназ Камалдиновна Садькова**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-6791-518X; eLibrary SPIN: 3115-7430;  
Author ID: 908089; e-mail: kokonya1980@mail.ru

**Геннадий Евгеньевич Труфанов**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
Author ID: 454721; e-mail: trufanovge@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Vladimir V. Ryazanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0002-0037-2854; eLibrary SPIN: 2794-6820;  
Author ID: 425550; e-mail: 79219501454@yandex.ru

**Gul'naz K. Sadykova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-6791-518X; eLibrary SPIN: 3115-7430;  
Author ID: 908089; e-mail: kokonya1980@mail.ru

**Gennadiy E. Trufanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
Author ID: 454721; e-mail: trufanovge@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Игорь Сергеевич Железняк**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-7383-512X; eLibrary SPIN: 1450-5053;  
Author ID: 653711

**Сергей Сергеевич Бagnенко**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-4131-6293; eLibrary SPIN: 4389-9374;  
Author ID: 779096; e-mail: bagnenko\_ss@mail.ru

**\*Виктор Владимирович Ипатов**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-9799-4616; eLibrary SPIN: 2853-9880;  
Author ID: 222247; e-mail: mogidin@mail.ru

**Леонид Васильевич Воронков**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-0780-0735; eLibrary SPIN: 5709-5316;  
Author ID: 702051

**Геннадий Геннадиевич Романов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-5987-8158; eLibrary SPIN: 9298-4494;  
Author ID: 644374

**Георгий Отариевич Багатурия**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-5311-1802; eLibrary SPIN: 4931-8370;  
Author ID: 634318; e-mail: geobag@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Igor' S. Zheleznyak**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-7383-512X; eLibrary SPIN: 1450-5053;  
Author ID: 653711

**Sergey S. Bagnenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associated Professor;  
ORCID: 0000-0002-4131-6293; eLibrary SPIN: 4389-9374;  
Author ID: 779096; e-mail: bagnenko\_ss@mail.ru

**\*Viktor V. Ipatov**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: 0000-0002-9799-4616; eLibrary SPIN: 2853-9880;  
Author ID: 222247; e-mail: mogidin@mail.ru

**Leonid V. Voronkov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-0780-0735; eLibrary SPIN: 5709-5316;  
Author ID: 702051

**Gennadiy G. Romanov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-5987-8158; eLibrary SPIN: 9298-4494;  
Author ID: 644374

**Georgiy O. Bagaturia**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-5311-1802; eLibrary SPIN: 4931-8370;  
Author ID: 634318; e-mail: geobag@mail.ru

УДК 618.14-002

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

Персоналия

## К 100-летию профессора Виктора Павловича Баскакова

А.А. Безменко<sup>1</sup>, Е.Ф. Кира<sup>2</sup>, В.Ф. Беженарь<sup>3</sup>, В.Г. Абашин<sup>4</sup>, С.В. Бескровный<sup>1</sup>,  
Д.И. Гайворонских<sup>1</sup>, И.С. Захаров<sup>1</sup>, О.А. Шкарупа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Медицинская академия АО ГК «Медси», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

В статье описаны основные вехи трудовой, научной и педагогической деятельности профессора Виктора Павловича Баскакова. После окончания Военно-медицинской академии и защиты в 1950 г. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук он был принят на должность преподавателя кафедры акушерства и гинекологии, в 1958 г. назначен на должность доцента, в 1970 г. получил звание профессора, а в 1974 г. возглавил кафедру, на которой проработал до 1984 г. В.П. Баскаков первым в стране начал изучать эндометриоидную болезнь. Этой сложной патологии посвящены три его монографии: «Эндометриозы» (1966), «Клиника и лечение эндометриоза» (1979, 1990) и «Эндометриоидная болезнь» (2002). В 1968 г. на основании изданной монографии «Эндометриозы» В.П. Баскакову без защиты диссертации была присуждена ученая степень доктора медицинских наук. В течение многих лет Виктор Павлович являлся членом президиума Ленинградского акушерско-гинекологического общества, диссертационных советов, редколлегии «Журнала акушерства и женских болезней». Он награжден орденом Красной Звезды и медалями, в том числе «За боевые заслуги» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». В памяти современников профессор Виктор Павлович Баскаков остался талантливым ученым, педагогом, хирургом. Трудно было найти человека, более равнодушного к проблемам других. Ученики вспоминают его с огромным уважением и большим теплом.

**Ключевые слова:** Баскаков Виктор Павлович; Военно-медицинская академия; кафедра акушерства и гинекологии; профессор; столетие; эндометриоз; эндометриоидная болезнь; юбилей.

### Как цитировать

Безменко А.А., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Абашин В.Г., Бескровный С.В., Гайворонских Д.И., Захаров И.С., Шкарупа О.А. К 100-летию профессора Виктора Павловича Баскакова // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 109–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

Personal

## To the 100<sup>th</sup> anniversary of professor Viktor Pavlovich Baskakov

Aleksandr A. Bezmenko<sup>1</sup>, Evgeniy F. Kira<sup>2</sup>, Vitaliy F. Bezhenar<sup>3</sup>, Viktor G. Abashin<sup>4</sup>,  
Sergey V. Beskrovny<sup>1</sup>, Dmitriy I. Gaivoronskikh<sup>1</sup>, Igor' S. Zakharov<sup>1</sup>, Ol'ga A. Shkarupa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Medical Academy of "Medsi", Moscow, Russia;

<sup>3</sup> First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The article describes the main milestones in the labor, scientific and pedagogical activities of Professor Viktor Pavlovich Baskakov, born on November 28, 1923. After graduating from the Military Medical Academy and defending his dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in 1950, he was hired as a teacher in the Department of Obstetrics and Gynecology, in 1958 he was appointed to the position of associate professor, in 1970 he received the title of professor, after which in 1974 he became head of department, where he worked until 1984. Viktor P. Baskakov was the first in the country to begin studying endometrioid disease. Three of his monographs are devoted to this complex pathology: "Endometriosis" (1966), "Clinic and treatment of endometriosis" (1979, 1990) and "Endometrioid disease" (2002). In 1968, based on the published monograph "Endometriosis" by V.P. Baskakov was awarded the academic degree of Doctor of Medical Sciences without defending a dissertation. For many years, Viktor Pavlovich was a member of the presidium of the Leningrad Obstetrics and Gynecology Society, a member of dissertation councils, and the editorial board of the Journal of Obstetrics and Women's Diseases. He was awarded the Order of the Red Star and medals, including the medal "For Military Merit" and the medal "For Victory over Germany in the Great Patriotic War of 1941–1945." Professor Viktor Pavlovich Baskakov remained in the memory of his contemporaries as a talented scientist, teacher, and surgeon. It was difficult to find a person more concerned about the problems of others. Students remember him with a smile and great warmth.

**Keywords:** anniversary; Baskakov Viktor Pavlovich; century; endometrioid disease; endometriosis; Military Medical Academy; Obstetrics and Gynecology Department; Professor.

### To cite this article

Bezmenko AA, Kira EF, Bezhenar VF, Abashin VG, Beskrovny SV, Gaivoronskikh DI, Zakharov IS, Shkarupa OA. To the 100<sup>th</sup> anniversary of professor Viktor Pavlovich Baskakov. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):109–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

Received: 19.12.2023

Accepted: 23.12.2023

Published: 29.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

個性

# 纪念 Viktor Pavlovich Baskakov 教授诞辰 100 周年

Aleksandr A. Bezmenko<sup>1</sup>, Evgeniy F. Kira<sup>2</sup>, Vitaliy F. Bezhenar<sup>3</sup>, Viktor G. Abashin<sup>4</sup>,  
Sergey V. Beskrovny<sup>1</sup>, Dmitriy I. Gaivoronskikh<sup>1</sup>, Igor' S. Zakharov<sup>1</sup>, Ol'ga A. Shkarupa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Medical Academy of "Medsi", Moscow, Russia;

<sup>3</sup> First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

## 简评

本文介绍了维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫 (Viktor Pavlovich Baskakov) 教授在工作、科学和教学活动中的主要里程碑。1950年, 他从军事医学科学院毕业并通过医学科学学位论文答辩后, 被录取为妇产科教研室讲师, 1958年被任命为副教授, 1970年被授予教授头衔, 1974年担任该科主任, 直至1984年。维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫是国内研究子宫内膜异位症的第一人。他的三部专著都是关于这种复杂病理: 《子宫内膜异位症》(1966年)、《子宫内膜异位症的临床和治疗》(1979年和1990年) 以及《子宫内膜异位症》(2002年)。1968年, 维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫因其出版的专著《子宫内膜异位症》, 在未通过论文答辩的情况下被授予医学博士学位。多年来, 维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫一直是列宁格勒妇产科学会主席团成员、论文委员会成员、“妇产科和妇女疾病杂志”编辑委员会成员。他被授予红星勋章和奖章, 包括“战功奖章”和“1941-1945年伟大卫国战争战胜德国奖章”。在他同时代人的记忆中, 维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫教授仍然是一位才华横溢的科学家, 教师和外科医生。很难找到一个对别人的问题更关心的人。学生们怀着极大的敬意和极大的温暖缅怀他。

**关键词:** 维克托·帕夫洛维奇·巴斯卡科夫; 军事医学科学院; 妇产科; 教授; 百年诞辰; 子宫内膜异位症; 子宫内膜异位症; 周年纪念。

## To cite this article

Bezmenko AA, Kira EF, Bezhenar VF, Abashin VG, Beskrovny SV, Gaivoronskikh DI, Zakharov IS, Shkarupa OA. 纪念 Viktor Pavlovich Baskakov 教授诞辰 100 周年. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):109-114. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623867>

收到: 19.12.2023

接受: 23.12.2023

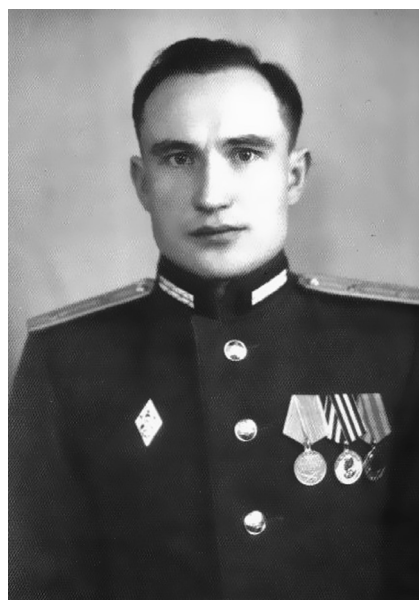
发布日期: 29.03.2024

Русский человек всегда с особым почтением относился к своим учителям и наставникам. Такие люди служили примером и вдохновителями для будущих поколений. В истории медицины яркий след оставил Виктор Павлович Баскаков, вклад которого в науку и сердца своих коллег, учеников и пациентов трудно переоценить.

В.П. Баскаков родился 28 ноября 1923 г. в городе Пугачеве Саратовской области. В 1941 г. поступил в Куйбышевскую военно-медицинскую академию, а после ее расформирования в 1942 г. был переведен в Ленинградскую. В 1950 г., после окончания адъюнктуры, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «К вопросу о применении пенициллина в акушерско-гинекологической практике» (рис. 1). Его диссертация стала одной из первых работ советских ученых в данном направлении. К этому моменту пенициллин в СССР производился всего три года, и первые его партии были использованы Виктором Павловичем в клинической практике.

В 1954 г. В.П. Баскаков был принят на должность преподавателя кафедры акушерства и гинекологии, в 1958 г. назначен на должность доцента, в 1970 г. получил звание профессора, после чего в 1974 г. возглавил кафедру акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, на которой проработал до 1984 г. (рис. 2).

Будучи опытным хирургом и долгое время работая консультантом в клинике Военно-полевой хирургии, В.П. Баскаков имел репутацию одного из лучших оперирующих гинекологов (рис. 3). Под его руководством разработаны и внедрены оригинальные оперативные вмешательства, в том числе операции на смежных органах (кишечнике, мочеточниках и мочевом пузыре). Виктор Павлович был сторонником органосохраняющих операций и ставил интересы своих пациентов превыше



**Рис. 1.** Молодой офицер, врач, ученый В.П. Баскаков  
**Fig. 1.** Young officer, doctor, scientist V.P. Baskakov

всего, принимая порой нестандартные и смелые решения. В операционной он никогда не торопился, все его движения отличались отточенностью. Особенностью операций В.П. Баскакова при экстрагенитальном эндометриозе была «мозаичность». При выраженном спаечном процессе в ходе операции хирург переходил из одной зоны в другую, а затем снова возвращался, по миллиметрам освобождал органы от спаек.

В памяти большинства коллег, друзей и учеников Виктор Павлович остался не только выдающимся хирургом, но и прогрессивным научным деятелем. Им было опубликовано более 200 научных работ. Еще в 1947 г. под руководством профессора К.М. Фигурнова молодой ученый В.П. Баскаков начал исследование малоизвестного и, как



**Рис. 2.** Коллектив кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии, 1956 г. (в центре в нижнем ряду — начальник кафедры, профессор, чл.-корр. АМН СССР, генерал-майор медицинской службы Константин Михайлович Фигурнов; второй слева в нижнем ряду — преподаватель В.П. Баскаков)

**Fig. 2.** The staff of the Obstetrics and Gynecology Department of the Military Medical Academy, 1956 (in the center in the bottom row is the head of the department, professor, corresponding member of the USSR Academy of Medical Sciences, Major General of the Medical Service Konstantin Mikhailovich Figurnov; second left in the bottom row — teacher V.P. Baskakov)



**Рис. 3.** В.П. Баскаков в операционной  
**Fig. 3.** V.P. Baskakov in the surgical room

считалось, очень редкого в те годы заболевания — эндометриоза. Он первым в стране, несмотря на скептицизм коллег, начал изучение этиологии и особенностей клинических проявлений данного заболевания и разработку методов его лечения. Этой сложной патологии посвящены три его монографии: «Эндометриозы» (1966), «Клиника и лечение эндометриоза» (1979, 1990) и «Эндометриозная болезнь» (2002). В 1968 г. на основании изданной монографии «Эндометриозы» В.П. Баскакову без защиты диссертации была присуждена ученая степень доктора медицинских наук (рис. 4).

Значительное место в исследованиях В.П. Баскакова занимали вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний гениталий и таких осложнений, как перитонит, сепсис и острая почечная недостаточность. На эту тему после многолетних исследований вышли две его монографии: «Острая почечная недостаточность в акушерско-гинекологической практике» (1977) и «Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике» (1995). Кроме того, ученый занимался исследованием влияния ионизирующего излучения на исход



**Рис. 4.** Профессор В.П. Баскаков  
**Fig. 4.** Professor V.P. Baskakov

беременности. Часть работ профессора посвящена оценке влияния лечебных физических факторов (родоновых вод) на течение гинекологических заболеваний.

Признанный специалист в вопросах диагностики, терапии и реабилитации пациенток с эндометриозной болезнью, Виктор Павлович руководил Санкт-Петербургским городским центром диагностики и лечения эндометриоза.

В течение многих лет В.П. Баскаков был членом президиума Ленинградского акушерско-гинекологического общества, диссертационных советов, редколлегии «Журнала акушерства и женских болезней».

Родители и учителя Виктора Павловича привили ему огромную любовь к русскому языку и литературе. Он следил не только за грамотностью собственной речи, но и своих коллег, проверяя по несколько раз правильность написания протоколов операций и историй болезней, и учеников.

Ученый участвовал в Великой Отечественной войне. Награжден орденом Красной Звезды и медалями, в том числе «За боевые заслуги» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [1–5].



**Рис. 5.** В.П. Баскаков читает лекцию курсантам Военно-медицинской академии  
**Fig. 5.** V.P. Baskakov gives a lecture to cadets of the Military Medical Academy

Виктор Павлович Баскаков скоропостижно скончался 11 ноября 2001 г. и похоронен на Богословском кладбище в Санкт-Петербурге.

Ученики знаменитого профессора вспоминают его с улыбкой и большим теплом. Трудно было найти человека более неравнодушного к проблемам своих пациентов, коллег, слушателей. Виктор Павлович был потрясающим педагогом и талантливым лектором. Он говорил всегда просто, ясно и образно. Заснуть или замечтаться на его занятиях было невозможно: увлеченный сам он умел увлекать других (рис. 5).

Виктор Павлович всегда отличался исполнительностью, собранностью, требовательностью к себе и своим коллегам, но при этом его замечания никогда никого не обижали, он как никто умел выслушать, поддержать и прийти на помощь. У него было мягкое и доброе чувство юмора. Почти всегда его лицо освещала улыбка,

и в сердцах своих коллег и пациентов он занял особенное место.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессор Виктор Павлович Баскаков. Мемориальный сборник / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.П. Баскакова, СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. 73 с.
2. Цвелев Ю.В., Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф. Связь времен: акушеры-гинекологи России за три столетия: биографический справочник. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 575 с.
3. Акушеры-гинекологи Санкт-Петербурга (наука в лицах) / Под ред. Э.К. Айламазяна, Ю.В. Цвелева. СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. 238 с. EDN: QLEXGJ

4. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Врач, учитель и ученый (памяти профессора Виктора Павловича Баскакова) // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. Т. 50, № 4. С. 110–111. doi: 10.17816/JOWD95667
5. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / Под ред. акад. РАН Е.В. Крюкова. 3-е изд., испр. и доп. СПб., 2023. С. 81.

## REFERENCES

1. Ailamazyan EK, Baskakov VP, eds. *Professor Viktor Pavlovich Baskakov. Memorial collection*. Saint Petersburg: Publishing House N-L; 2002. 73 p. (In Russ.)
2. Tsvelev YuV, Ailamazyan EK, Bezhenar VF. *Connection of times: obstetricians-gynecologists of Russia over three centuries: biographical reference book*. Saint Petersburg: Publishing house N-L; 2010. 575 p. (In Russ.)
3. Ailamazyan EK, Tsvelev YuV, eds. *Obstetricians and gynecologists of St. Petersburg (science in faces)*. Saint Pe-

tersburg: Publishing house N-L; 2003. 238 p. (In Russ.) EDN: QLEXGJ

4. Tsvelev YV, Kira EF. Doctor, teacher and scientist (in memory of Professor Viktor Pavlovich Baskakov). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2021;50(4):110–111. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD95667
5. Kryukov EV, ed. *Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy*. 3<sup>rd</sup> edition, corrected and added. Saint Petersburg; 2023. P. 81. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Александр Александрович Безменко**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

**Евгений Федорович Кира**, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; ORCID: 0000-0002-1376-7361; eLibrary SPIN: 8955-9775

**Виталий Федорович Беженарь**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555

## AUTHORS' INFO

**Aleksandr A. Bezmenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-2837-1260; eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

**Evgeny F. Kira**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, the Honored doctor of the Russian Federation, the Honored scientist of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-1376-7361; eLibrary SPIN: 8955-9775

**Vitaly F. Bezhenar**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555



## ОБ АВТОРАХ

**Виктор Григорьевич Абашин**, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ; ORCID: 0000-0002-8199-5315; eLibrary SPIN: 5268-4111; e-mail: avg-56@list.ru

**Сергей Васильевич Бескровный**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-4346-9170; eLibrary SPIN: 8949-5186; e-mail: beskrovniy.s@yandex.ru

**Дмитрий Иванович Гайворонских**, канд. мед. наук, доцент; eLibrary SPIN: 8532-4283; e-mail: ogmma@yandex.ru

**\*Игорь Сергеевич Захаров**, докт. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6167-2968; eLibrary SPIN: 2870-2520; e-mail: isza@mail.ru

**Ольга Андреевна Шкарупа**, врач-ординатор; e-mail: shkarupa\_ol@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Viktor G. Abashin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, the Honored doctor of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-8199-5315; eLibrary SPIN: 5268-4111; e-mail: avg-56@list.ru

**Sergey V. Beskrovny**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-4346-9170; eLibrary SPIN: 8949-5186; e-mail: beskrovniy.s@yandex.ru

**Dmitry I. Gaivoronskikh**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; eLibrary SPIN: 8532-4283; e-mail: ogmma@yandex.ru

**\*Igor' S. Zakharov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6167-2968; eLibrary SPIN: 2870-2520; e-mail: isza@mail.ru

**Olga A. Shkarupa**, MD, resident doctor; e-mail: shkarupa\_ol@mail.ru

УДК 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

Персоналия

## Олег Константинович Бумай (памяти учителя, коллеги, товарища)

О.Г. Черников<sup>1</sup>, Ю.В. Грабский<sup>2</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> НИИ промышленной и морской медицины ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

1 января 2024 г. исполнилось 70 лет со дня рождения бывшего заместителя начальника кафедры организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и боевых средств флота) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, заместителя директора по специальной тематике Федерального государственного бюджетного учреждения науки научно-исследовательского института промышленной и морской медицины федерального медико-биологического агентства России кандидата медицинских наук, доцента Олега Константиновича Бумая (1954– 2022). О.К. Бумай родился в деревне Богуденка Новогрудского района Гродненской области. После окончания средней школы поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова на факультет подготовки врачей для Военно-морского флота. После окончания академии в 1977 г. в течение десяти лет осуществлял и организовывал медицинское обеспечение атомных подводных лодок в должности начальника медицинской службы корабля, флагманского врача соединения подводных лодок Северного флота, впоследствии проходил службу в должности старшего офицера медицинской службы Балтийского флота. На протяжении двух десятилетий служебная деятельность О.К. Бумая была связана с кафедрой организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и боевых средств флота) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В 1991 г. поступил в адъюнктуру при кафедре, по завершении обучения был назначен преподавателем, а впоследствии старшим преподавателем, в 2009 г. — заместителем начальника кафедры. Кандидат медицинских наук (1994 г.), в 1998 г. О.К. Бумай получил ученое звание «доцент». После увольнения из рядов Вооруженных сил Российской Федерации в 2007 г. Олег Константинович продолжил трудовую деятельность в должности заместителя директора по специальной тематике Федерального государственного бюджетного учреждения науки научно-исследовательского института промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства России, которому посвятил более полутора десятка лет. О.К. Бумай стоял у истоков создания системы медицинского обеспечения отечественного атомного подводного флота, прошел долгий путь от начальника медицинской службы корабля до офицера органа управления оперативно-тактического объединения, от адъюнкта до заместителя начальника кафедры. Он оставил многогранное научно-практическое наследие, которое используется новыми поколениями военно-морских врачей.

**Ключевые слова:** атомная подводная лодка; Военно-медицинская академия; кафедра организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и боевых средств флота); медицинская служба; медицинское обеспечение; НИИ промышленной и морской медицины; О.К. Бумай.

### Как цитировать

Черников О.Г., Грабский Ю.В. Олег Константинович Бумай (памяти учителя, коллеги, товарища) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 115–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

Personal

# Oleg Konstantinovich Bumay (in memory of a teacher, colleague, comrade)

Oleg G. Chernikov<sup>1</sup>, Yuriy V. Grabskiy<sup>2</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Research Institute Industrial and Marine Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

January 1, 2024 marked the 70th anniversary of the birth of the former head of the organization and tactics of the medical service of the fleet (with a course of tactics and combat weapons of the fleet) department of the S.M. Kirov Military Medical Academy, effective director for modern topics of the Federal State Budgetary Institution Research Institute of Industrial and Marine Medicine FMBA of Russia, candidate of medical sciences, associate professor Oleg Konstantinovich Bumay (1954–2022). O.K. Bumay was born in the village of Bogudenka, Belarus. He was alumnus the faculty of training doctors for the Navy of the S.M. Kirov Military Medical Academy. After graduating from the academy in 1977, for a decade he provided and organized medical support for nuclear submarines as the head of the ship's medical service, the chief of medical a submarine forces in the Northern Fleet, and subsequently served as a senior medical officer in the Baltic Fleet. Over the course of two decades, O.K. Bumay was associated with the organization and tactics of the naval medical service (with a course of tactics and combat weapons of the fleet) department of S.M. Kirov Military Medical Academy. In 1991, he entered the adjunct program at the department; upon completion of his studies, he was appointed as a teacher, subsequently as a senior teacher, and since 2009 — deputy head of the department. He received the rank of Philosophy doctor of Medical Sciences (1994), associate professor (1998). After leaving the Armed Forces of the Russian Federation in 2007, he continued his career as deputy director for special topics at the Federal State Budgetary Institution Research Institute of Industrial and Marine Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. O.K. Bumay developed origins medical support system for the domestic nuclear submarine fleet. Was appointed on the post the head of the ship's medical service and after that officer of the command-and-control body of an operational-tactical formation. Throughout their career he left a multifaceted scientific and practical legacy, which is used by new generations of naval doctors.

**Keywords:** medical service; medical support; Military-medical Academy; nuclear submarine; O.K. Bumay; organization and tactics of the medical service of the fleet (with a course in tactics and combat weapons of the fleet) department; Research Institute of Industrial and Marine Medicine.

## To cite this article

Chernikov OG, Grabskiy YuV. Oleg Konstantinovich Bumay (in memory of a teacher, colleague, comrade). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):115–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

Received: 03.02.2024

Accepted: 04.02.2024

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

個性

# Oleg Konstantinovich Bumay (悼念老师、同事、同志)

Oleg G. Chernikov<sup>1</sup>, Yuriy V. Grabskiy<sup>2</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Research Institute Industrial and Marine Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

## 简评

2024年1月1日是S. M. 基洛夫军事医学院海军医疗服务组织与战术系前副主任（负责海军战术和作战手段课程）、俄罗斯联邦医学和生物局工业和海洋医学研究所联邦国家预算机构专题学科副主任、医学科学候选人、副教授奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈（1954–2022年）诞辰70周年纪念日。奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈出生于格罗德诺州新格鲁德区博古登卡村。高中毕业后，他进入 S. M. 基洛夫军事医学院学习，该学院为海军培养医生。1977年从该学院毕业后，他作为舰艇医务处处长和北方舰队潜艇部队的舰队医生，为核潜艇提供并组织了长达十年的医疗支持。随后，他担任波罗的海舰队的高级军官。二十年来，奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈一直在S. M. 基洛夫军事医学院海军医疗服务组织与战术系前（开设海军战术和作战手段课程）工作。1991年，他进入该系兼职教师队伍，完成学业后被任命为讲师，后来又被任命为高级讲师，2009年被任命为该系副主任。奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈于 1998年获得“副教授”学术职称。2007年从俄罗斯联邦武装部队退役后，奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈继续担任俄罗斯联邦国家国立医学院专题学科副主任。布迈继续从事他的工作，担任俄罗斯联邦医学和生物局工业和海洋医学科学研究所联邦国家预算机构专题学科副主任，他在该机构工作了超过十五年的时间。奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈站在为国家核潜艇舰队建立医疗支持系统的起点上，从舰艇医疗服务部门的负责人到作战战术协会管理机构的领导，从副职到部门副主任，走过了漫长的道路。他为新一代海军医生留下了多方面的科学和实践遗产。

**关键词：**核潜艇；军事医学院；舰队医疗服务组织和战术部（含舰队战术和作战手段课程）；医疗服务；医疗保障；工业和海洋医学研究所；奥列格·康斯坦丁诺维奇·布迈。

## To cite this article

Chernikov OG, Grabskiy YuV. Oleg Konstantinovich Bumay (悼念老师、同事、同志). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):115–119.DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626432>

收到: 03.02.2024

接受: 04.02.2024

发布日期: 29.03.2024



1 января 2024 г. исполнилось 70 лет со дня рождения бывшего заместителя начальника кафедры организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и боевых средств флота) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА), заместителя директора по специальной тематике Федерального государственного бюджетного учреждения науки научно-исследовательского института промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН НИИ ПММ ФМБА) России кандидата медицинских наук, доцента Олега Константиновича Бумая (1954–2022) (рис. 1).

О.К. Бумай родился в маленькой белорусской деревне Богуденка Новогрудского района Гродненской области. После окончания с золотой медалью средней школы в г. Новогрудке в 1971 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова на факультет подготовки врачей для Военно-морского флота. Окончив ее с отличием и имея право выбора места прохождения дальнейшей службы, остановил его на Северном флоте, где получил должность начальника медицинской службы тяжелого атомного подводного крейсера стратегического назначения 11-й флотилии атомных подводных лодок (пос. Гремиха Мурманской обл.). В этот период О.К. Бумай получает первичную специализацию по хирургии, активно занимается вопросами психогигиены и психопрофилактики среди личного состава экипажа, а также вопросами психофизиологии труда специалистов операторского профиля, устойчивости когнитивных функций при различном уровне утомления моряков. [1, 2].

В 1982 г. назначается начальником медицинской службы 2-го корпуса тяжелого атомного подводного ракетного крейсера стратегического назначения пр. 941 «Акула» и в этом качестве принимает активное участие в приеме от строителей нового проекта корабля. Перед медицинской службой стояли сложные вопросы приема

от промышленности медицинского оснащения амбулатории, изолятора и оборудования профилактория, медицинского обеспечения личного состава экипажа и сдаточной команды завода в ходе заводских и государственных испытаний, в ходе которых во время выходов крейсера в море общая численность находящихся на нем людей доходила до 700 человек. Все поставленные задачи были выполнены. После успешных государственных испытаний в декабре 1982 г. подводный крейсер вошел в состав 18-й дивизии 1-й флотилии атомных подводных лодок (г. Заозерск Мурманской обл.).

Перед медицинской службой корабля и ее начальником О.К. Бумаем стояли задачи адаптации системы медицинского обеспечения личного состава к условиям нового проекта корабля в повседневной деятельности и при несении боевой службы. Олег Константинович отрабатывал курсовые задачи, готовил личный состав корабля к длительным плаваниям, осуществлял медицинское обеспечение боевых служб и повседневной деятельности. Все поставленные задачи успешно отрабатывались — помогал накопленный за годы службы большой практический опыт медицинского обеспечения атомных подводных лодок. В первом автономном плавании нового корабля хирургической бригадой медицинской службы корабля было успешно проведено оперативное вмешательство по поводу острого аппендицита, что позволило успешно выполнить боевую задачу [2].

Дальнейшую свою деятельность Олег Константинович планировал в качестве врача-невролога, в связи с чем прошел усовершенствование по данной специальности в 22-й интернатуре медицинского состава Северного флота и готовился к работе в госпитале. Однако судьба распорядилась иначе: в октябре 1986 г. О.К. Бумай был назначен на должность флагманского врача штаба 33-й дивизии 1-й флотилии атомных подводных лодок. Перед ним встала масштабная задача организации



Рис. 1. О.К. Бумай  
Fig. 1. O.K. Bumaev

медицинского обеспечения соединения, подготовки медицинских служб атомных подводных лодок дивизии к боевым службам в дальней морской (океанской) зоне. Напряженная деятельность медицинской службы в этот период объяснялась высокой интенсивностью использования кораблей для несения боевых служб, когда одновременно к походу готовились несколько лодок. Профессионализм, большой личный опыт медицинского обеспечения кораблей и прекрасные организаторские способности позволили без срывов организовывать медицинское обеспечение подводных лодок соединения, а медицинская служба под руководством О.К. Бумая успешно справлялась с поставленными задачами.

Организаторские способности и большой практический опыт не остались незамеченными командованием. В 1988 г. Олег Константинович направлен в ВМедА для обучения на факультете руководящего медицинского состава. Во время учебы проявил склонность к научно-исследовательской работе в области организации медицинского обеспечения. По окончании факультета был назначен старшим офицером медицинской службы Балтийского флота, где отвечал за боевую подготовку. В 1991 г. О.К. Бумай поступил в адъюнктуру при кафедре организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и боевых средств) ВМедА. После ее окончания и успешной защиты диссертационного исследования на тему «Информационная поддержка принятия решения при чрезвычайных ситуациях в пунктах базирования сил флота» становится преподавателем вышеназванной кафедры, где в дальнейшем последовательно занимает должности старшего преподавателя, доцента, заместителя начальника кафедры [1, 3].

В период работы на кафедре О.К. Бумай особое внимание уделяет вопросам медицинского обеспечения соединений атомных подводных лодок и работе военных органов управления медицинским обеспечением оперативно-стратегическими и оперативно-тактическими объединениями, активно занимается исследованиями в области истории медицины и медицинского обеспечения Военно-морского флота, много и плодотворно работает с архивными документами.

О.К. Бумай автор более 70 научных работ. В 1998 г. ему присвоено ученое звание «доцент». Результатом научно-исследовательской деятельности Олега Константиновича стали монография «Ф.Ф. Ушаков: „Служителей сберегать...“», написанная в соавторстве с И.Б. Ушаковым, и другие издания.

О.К. Бумай относится к специалистам, стоявшим у истоков создания системы медицинского обеспечения

отечественного атомного подводного флота. За время службы он приобрел неоценимый практический опыт медицинского обеспечения, пройдя различные этапы становления военно-морского врача, руководства медицинской службой соединения, офицера управления медицинской службой флота, педагога и наставника, на каждом из которых демонстрировал добросовестность, инициативу, ответственность за порученное дело, умение увлечь подчиненных достижением поставленной цели, профессионализм. О.К. Бумай подготовил десятки руководителей медицинской службы соединений и объединений, дал путевку в жизнь сотням военно-морских врачей. Богатый практический опыт, великолепная теоретическая подготовка, широкий кругозор определили его систему научных интересов, которой он следовал всю жизнь. Олег Константинович оставил значимый задел в области организации медицинского обеспечения сил (войск) Военно-морского флота.

После увольнения из рядов Вооруженных сил Российской Федерации в апреле 2007 г. он продолжил свою деятельность на посту заместителя директора по специальной тематике ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России. Вместе с тем связь с *alma mater* не прерывалась: О.К. Бумай длительное время преподает на кафедре дисциплины «История медицины», «История военно-морской медицины». Активно консультировал молодых ученых, передавая свои глубокие знания и богатейший опыт.

Олег Константинович Бумай скоропостижно скончался 12 декабря 2022 г., но его наследие живет в трудах в области медицинского обеспечения сил флота, которые еще долгие годы будут помогать в становлении новых поколений военно-морских врачей, в их профессиональной деятельности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Этическая экспертиза не проводилась, так как настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** О.Г. Черников — написал статью; Ю.В. Грабский — провел поисково-аналитическую работу и сбор материалов статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермаков А.А., Бумай О.К., Топорков М.Т. Кафедра организации и тактики медицинской службы флота (с курсом тактики и бое-

вых средств флота) Военно-медицинской академии (исторический очерк к 70-летию со дня основания). СПб.: ВМедА, 2008. 228 с.

2. Черников О.Г., Фисун А.В. 80 лет истории подготовки военно-морских врачей на кафедре ОТМС флота (с курсом ТБСФ) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 3, № 63. С. 9–12.

3. Черников О.Г., Зверев Д.П., Соловьев И.А. Военно-морская медицина: вчера, сегодня, завтра (исторический очерк). СПб.: ВМедА, 2018. 104 с.

## REFERENCES

1. Ermakov AA, Bumay OK, Toporkov MT. *Organization and tactics of the medical service of the fleet (with a course in tactics and combat equipment of the fleet) Department of the Military Medical Academy (historical essay on the 70<sup>th</sup> anniversary of its founding)*. Saint Petersburg; VMedA Publishing House; 2008. 228 p.

2. Chernikov OG, Fisun AV. 80 years of history of training naval doctors at the department of OTMS of the fleet (with the TBSF course). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;3(63):9–12. (In Russ.)

3. Chernikov OG, Zverev DP, Solovyov IA. *Naval medicine: yesterday, today, tomorrow (historical sketch)*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2018. 104 p.

## ОБ АВТОРАХ

**Олег Григорьевич Черников**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-6871-7767; eLibrary SPIN: 3375-9010;  
Scopus Author ID: 868551; Researcher Id: JYQ-4333-2024;  
e-mail: o.chernikof@mail.ru

**\*Юрий Валентинович Грабский**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-8563-3290; eLibrary SPIN: 3393-6531;  
Scopus Author ID: 534106; Researcher Id: AAJ-8095-2021;  
e-mail: yugrabsky@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Oleg G. Chernikov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0002-6871-7767; eLibrary SPIN: 3375-9010;  
Scopus Author ID: 868551; Researcher Id: JYQ-4333-2024;  
e-mail: o.chernikof@mail.ru

**\*Uriy V. Grabskiy**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-8563-3290; eLibrary SPIN: 3393-6531;  
Scopus Author ID: 534106; Researcher Id: AAJ-8095-2021;  
e-mail: yugrabsky@yandex.ru