

# 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

HOME  
ISSUE 3

2024

## УЧРЕДИТЕЛИ

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

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, 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: [izvestiamedia@mail.ru](mailto:izvestiamedia@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.ppressa-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, с 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. 16,75.

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 № 4-9730-Х.

Подписано в печать 30.09.2024

Выход в свет 10.10.2024

© 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. Брусица, 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. Ковалишина, 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. Крайников, 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. Одинок, 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. Саканян, 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».

# Russian Military Medical Academy Reports

2024 Volume 43 Issue 3

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

## FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

## PUBLISHER

### Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191181, 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, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Deputy Editors-in-Chief

*E.V. Ivchenko*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.N. Tsygan*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Issuer editor

*A.E. Korovin*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Editorial board

*V.G. Akimkin*, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

*S.S. Bagnenko*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

*V.F. Bezhenar*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Bel'skikh*, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Boykov*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*E.B. Brusina*, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

*A.A. Budko*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

*R.V. Deev*, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zakharov*, MD, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Zakharov*, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zheleznyak*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*S.N. Illarionovskiy*, Academician of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

*A.V. Kartashev*, Dr. Sci. (Hist.), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*E.F. Kira*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

*B.N. Kotiv*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.V. Kovalishena*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

*A.V. Kozlov*, MD, PhD (Med.), Dr. Sci. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*P.E. Kravnyukov*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Cand. Sci. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

*A.A. Kuzin*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Lazutkin*, MD, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.S. Lebedev*, Professor of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Litvinenko*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*R.G. Makiyev*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Miroshnichenko*, MD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.A. Nagibovich*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Nedoshivin*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Ovchinnikov*, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.M. Odinak*, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.A. Odintsova*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*K.A. Pashkov*, Professor of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

*N.V. Polunina*, academician RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

*S.N. Puzin*, academician RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Reabilitology (Moscow, Russia)

*S.V. Sazonov*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

*E.I. Sakaryan*, MD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

*A.B. Seleznev*, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

*A.I. Solov'yov*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*N.D. Ushakova*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

*A.Ya. Fisun*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

*Yu.R. Khankevich*, MD, Cand. Sci. (Med.), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Cherkashin*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

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

*M.A. Shapovalova*, MD, Dr. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

*A.M. Shelepov*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.L. Shukevich*, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

*R.I. Yagudina*, MD, Dr. Sci. (Pharm.), 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

*Л.А. Ушаева, Д.В. Завьялов, Л.Б. Шубин*

Клинические аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих Северо-Кавказского округа Росгвардии, участвующих в боевых действиях ..... 243

*К.С. Анпилогова, Я.А. Филин, Е.В. Полякова, А.А. Сухоцкая, К.И. Себелев, Г.Е. Труфанов*

Мальротация кишечника у новорожденных и детей раннего возраста: сравнительные возможности ультразвукового и рентгенологического методов исследования ..... 251

*А.А. Боршевецкая, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов, Ю.В. Свиричев, В.В. Амелина, К.И. Себелев, Я.А. Филин, Д.А. Береговский*

Функциональное исследование головного мозга на основе проведения магнитно-резонансной томографии у пациентов с инсомническими расстройствами ..... 261

*Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина, Я.А. Филин, Г.Е. Труфанов, С.Г. Щербак*

Изменения сенсорных регионов головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя ..... 269

*Л.И. Трушина, И.К. Терновых, Я.А. Филин, Т.М. Алексеева, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов*

Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в острый период ишемического инсульта ..... 279

*Е.А. Потемкина, А.Г. Труфанов, А.Ю. Ефимцев, А.Ю. Полушин, В.В. Волгина, Я.А. Филин*

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ..... 291

*Э.Э.К. Юмба, А.А. Кузин, А.Е. Зобов, Ч.М. Диффи*

Эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Республики Камерун с использованием квантовой географической информационной системы (QGIS) ..... 301

*Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш, М.Ю. Кинев, А.В. Болотова, Г.А. Артемьев, М.С. Околелова*

Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира ..... 311

*Д.М. Ярошенко, А.А. Ховпачев, Ю.Д. Илатовская, Г.Ю. Грачева, П.Г. Толкач, В.А. Башарин*

Проявления токсического отека легких при респираторной поддержке (экспериментальное наблюдение) ..... 321

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Д.В. Овчинников, Е.В. Ивченко*

Военная медицина современных гибридных войн ..... 331

*В.А. Горичный, Н.С. Шуленин, К.П. Головкин, А.В. Денисов, А.А. Винский, А.А. Колесник*

Актуальные аспекты организации оказания первой помощи военнослужащим стран блока НАТО (на примере армии бундесвера) ..... 341

*М.С. Тюрюпов, А.А. Шершнева, В.П. Бутиков, Г.Г. Кутелев*

Современные методы диагностики синкопальных состояний у лиц молодого возраста ..... 351

*В.В. Криштол, М.И. Лобанова, Д.В. Овчинников, А.А. Семенов, Р.И. Глушаков*

Метод электронной микроскопии в оценке качества криоконсервации клеток ..... 361



# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLES

*L.A. Ushaeva, D.V. Zav'yalov, L.B. Shubin*

Clinical aspects of pathology of the upper gastrointestinal tract in military personnel of the North Caucasian District of the Russian Guard, participating in combat operations ..... 243

*K.S. Anpilogova, Ya.A. Filin, E.V. Polyakova, A.A. Sukhotskaya, K.I. Sebelev, G.E. Trufanov*

Intestinal malrotation in newborns and infants: comparative possibilities of ultrasound and radiologic methods of investigation ..... 251

*A.A. Borshevetskaya, A.Yu. Efimtsev, G.E. Trufanov, Yu.V. Sviryayev, V.V. Amelina, K.I. Sebelev, Ya.A. Filin, D.A. Beregovskii*

Functional study of the brain based on magnetic resonance imaging in patients with insomnia disorders ..... 261

*Yu.P. Kopteva, S.D. Ponomareva, A.S. Agafina, Ya.A. Filin, G.E. Trufanov, S.G. Shcherbak*

Analysis of drugs' use for the treatment of dementia in psychiatry ..... 269

*L.I. Trushina, I.K. Ternovyykh, Ya.A. Filin, T.M. Alekseeva, A.Yu. Efimtsev, G.E. Trufanov*

Changes in the functional connections of the brain in patients with hypersomnia in acute ischemic stroke ..... 279

*E.A. Potemkina, A.G. Trufanov, A.Yu. Efimtsev, A.Yu. Polushin, V.V. Volgina, Ya.A. Filin*

Resting state functional magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation ..... 291

*E.A.C. Youmba, A.A. Kuzin, A.E. Zobov, T.M. Dieffi*

Epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 among the population of the Republic of Cameroon using the quantum Geographic Information System (QGIS) ..... 301

*Yu.S. Prikhodko, A.Yu. Petrov, O.I. Knysh, M.Yu. Kinev, A.V. Bolotova, G.A. Artem'ev, M.S. Okolelova*

Validation of the technological process for the production of riamilovir-based solution for aerodispersible administration ..... 311

*D.M. Yaroshenko, A.A. Khovpachev, Ju.D. Ilatovskaya, G.Yu. Gracheva, P.G. Tolkach, V.A. Basharin*

Manifestations of toxic pulmonary edema during respiratory support in an experiment ..... 321

## REVIEWS

*D.V. Ovchinnikov, E.V. Ivchenko*

Military medicine of modern hybrid wars ..... 331

*V.A. Gorichny, N.S. Shulenin, K.P. Golovko, A.V. Denisov, A.A. Vinskiy, A.A. Kolesnik*

The new face of diabetes mellitus — rhythm and conduction disorders ..... 341

*M.S. Tyuryupov, A.A. Shershneva, V.P. Butikov, G.G. Kutelev*

Modern methods of diagnostics of syncopal conditions in servicemen ..... 351

*V.V. Chrishtop, M.I. Lobanova, D.V. Ovchinnikov, A.A. Semenov, R.I. Glushakov*

Electron microscopy method in assessing the quality of cell cryopreservation ..... 361

УДК 616-01/-099

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

# Клинические аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих Северо-Кавказского округа Росгвардии, участвующих в боевых действиях

Л.А. Ушаева<sup>1, 2</sup>, Д.В. Завьялов<sup>2</sup>, Л.Б. Шубин<sup>2</sup><sup>1</sup> 2-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Пятигорск, Россия;<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Применение современной техники и оружия заставляет пересмотреть классические подходы к пространственности и пониманию специфики имеющейся патологии участников боевых действий и оказанию им медицинской помощи.

**Цель исследования:** изучить распространенность патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих Северо-Кавказского округа Росгвардии, участвующих в боевых действиях, и ее клинические особенности.

**Материалы и методы.** Обследовано 118 участников боевых действий, все мужчины в возрасте от 21 до 65 лет, офицеров — 48 и военнослужащих контрактной службы — 70 с фоновой нетяжелой хирургической и терапевтической патологией и отягощенным гастроэнтерологическим анамнезом. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием метода переменных частот в программе MedCalc Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

**Результаты.** У пациентов, участвующих в боевых действиях (при  $p < 0,0001$ ), преобладают острые и хронические эрозивно-язвенные деструктивные повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (61 %), хронический поверхностный гастрит встречается у 19 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 15 % и функциональная диспепсия у 5 %. У офицеров чаще встречались острые эрозии желудка, сочетанная эрозивно-язвенная патология и хронический гастрит, а у военнослужащих по контракту преобладали хроническая язва двенадцатиперстной кишки, эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронический гастрит и сочетанная патология.

**Заключение.** Участники боевых действий подвержены эрозивно-язвенному поражению верхних отделов желудочно-кишечного тракта и требуют пристального внимания с акцентированием на группу офицеров, а также создания современных клиничко-диагностических программ по раннему выявлению заболеваний верхних отделов органов пищеварения для предупреждения отсроченных осложнений.

**Ключевые слова:** военнослужащие; гастрит; гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь; патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта; Северо-Кавказский округ; участники боевых действий; функциональная диспепсия; эрозивно-язвенные поражения.

## Как цитировать

Ушаева Л.А., Завьялов Д.В., Шубин Л.Б. Клинические аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих Северо-Кавказского округа Росгвардии, участвующих в боевых действиях // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 243–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

# Clinical aspects of pathology of the upper gastrointestinal tract in military personnel of the North Caucasian District of the Russian Guard, participating in combat operations

Lyudmila A. Ushaeva<sup>1, 2</sup>, Dmitriy V. Zav'yalov<sup>2</sup>, Leonid B. Shubin<sup>2</sup><sup>1</sup> 2<sup>nd</sup> Military Clinical Hospital of the Russian Guard, Pyatigorsk, Russia;<sup>2</sup> Yaroslavl Medical University, Yaroslavl, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The use of modern technology and weapons forces us to reconsider classical approaches to the prevalence and understanding of the specifics of the existing pathology of participants in hostilities and providing them with medical care.

**AIM:** To study the prevalence of pathology of the upper gastrointestinal tract in servicemen of the North Caucasian District of the Russian Guard, participating in hostilities, and their clinical features.

**DESIGN OF THE STUDY:** 118 participants in combat operations were examined, all men aged 21 to 65 years, 48 officers and 70 military personnel of the contract service with a background mild surgical and therapeutic pathology and a burdened gastroenterological history. Statistical processing of the results was carried out using the variable frequency method in the MedCalc Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

**RESULTS:** In patients participating in combat operations (at  $p < 0.0001$ ), acute and chronic erosive and ulcerative destructive damage to the mucous membrane in the gastrointestinal tract prevails (61%), chronic superficial gastritis occurs in 19%, GERD in 15% and functional dyspepsia in 5%. Among officers, acute gastric erosions, combined erosive-ulcerative pathology and chronic gastritis were more common; among contract military personnel, chronic duodenal ulcers, the erosive form of GERD, chronic gastritis and combined pathologies predominated.

**CONCLUSION:** Participants in combat operations are susceptible to erosive and ulcerative lesions in the gastrointestinal tract and require close attention with an emphasis on a group of officers, as well as the creation of modern clinical and diagnostic programs for the early detection of diseases of the upper parts of the digestive organs to prevent delayed complications.

**Keywords:** combatants; erosive and ulcerative lesions; functional dyspepsia; gastritis; gastro-esophageal reflux disease; military personnel; North Caucasus District; pathology of the upper gastrointestinal tract.

## To cite this article

Ushaeva LA, Zav'yalov DV, Shubin LB. Clinical aspects of pathology of the upper gastrointestinal tract in military personnel of the North Caucasian District of the Russian Guard, participating in combat operations. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):243–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

# 参加作战行动的俄罗斯近卫军北高加索地区军人上消化道病理学的临床表现摘要

Lyudmila A. Ushaeva<sup>1, 2</sup>, Dmitriy V. Zav'yalov<sup>2</sup>, Leonid B. Shubin<sup>2</sup><sup>1</sup> 2<sup>nd</sup> Military Clinical Hospital of the Russian Guard, Pyatigorsk, Russia;<sup>2</sup> Yaroslavl Medical University, Yaroslavl, Russia

## 摘要

**论证。**现代技术和武器的使用迫使人们重新考虑对战斗人员现有病理的患病率和具体情况的理解性，并为他们提供医疗服务。

**研究目的：**调查参加作战行动的北高加索地区罗斯加瓦尔迪亚军人上消化道病变的发病率及其临床特征。

**研究目的。**对118名敌对行动参与者进行了检查，均为21至65岁的男性，48 名军官和 70 名合同军人，这些人都有非严重的外科和治疗病理背景以及加重的肠胃病病史。结果的统计处理采用MedCalc®统计软件22.009版（MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023）中的变量频率法。

**结果。**参加军事行动的患者中，上消化道粘膜的急性和慢性糜烂性和溃疡性破坏占61%，慢性浅表性胃炎占19%，胃食管反流病占15%，功能性消化不良占5%（ $P < 0.0001$ ）。在军官以急性胃糜烂、糜烂性溃疡合并病理和慢性胃炎更为常见，而在合同军人中，慢性十二指肠溃疡、糜烂型胃食管反流病、慢性胃炎和合并病变占多数。

**结论。**参加作战行动的人员容易患上消化道糜烂和溃疡病，需要密切关注，重点是军官群体。此外，还有必要制定现代临床和诊断计划，以便及早发现上消化道疾病，防止延误并发症的发生。

**关键词：**军人；胃炎；胃食管反流病；上消化道病理学；北高加索地区；战斗人员；功能性消化不良；糜烂性溃疡病变。

## To cite this article

Ushaeva LA, Zav'yalov DV, Shubin LB. 参加作战行动的俄罗斯近卫军北高加索地区军人上消化道病理学的临床表现摘要. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):243–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631338>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ) не вызывает сомнений, особенности ее клинического течения, возможные осложнения существенно влияют на качество жизни и определяют их социальную значимость как в военной медицине, так и в структуре системы здравоохранения [1–5].

Здоровье военнослужащих имеет важное государственное значение и является одним из ключевых факторов боеготовности Вооруженных сил и безопасности нашей страны [6–9]. Опыт медицинского обеспечения в локальных войнах последних десятилетий (Афганистан, Чечня) подтверждает актуальность данной проблемы [10–17].

XXI в. — эра войны высоких технологий. Современные виды оружия и техники, скоротечность театра боевых действий меняют характер патологии участников боевых действий. Данное обстоятельство заставляет пересмотреть классические подходы к оказанию медицинской помощи данной категории военнослужащих.

*Цель исследования:* оценить частоту встречаемости патологий ВО ЖКТ у военнослужащих Северо-Кавказского округа (СКО) Росгвардии, участвующих в боевых действиях, и их клинические особенности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе 2-го военного клинического госпиталя Росгвардии обследовано 118 участников боевых действий. Все мужчины, 48 кадровых офицеров (подгруппа А) и 70 военнослужащих контрактной службы (подгруппа Б).

Проведен анализ медицинских карт стационарного (форма 003/у) и амбулаторного (форма N025/У) больных с февраля 2022-го по 2023 г. (с момента поступления в госпиталь участников боевых действий). Уникальный профиль пациентов (участников боевых действий) заключался в разнообразии фоновой хирургической и терапевтической патологии нетяжелого течения с отягощенным гастроэнтерологическим анамнезом.

Возраст респондентов составил: от 21 до 35 лет — 10 (8,5 %) чел., от 36 до 45 — 50 (42 %), от 46 до 55 — 48 (41 %), от 55 до 65 — 10 (8,5 %) чел., при этом в подгруппе офицеров преобладавал возраст 46–55 лет — 28 (58 %) чел., а в подгруппе военнослужащих контрактной службы — 36–45 лет — 40 (57 %) чел.

При анализе документации у участников боевых действий учитывались следующие характеристики: выявленная гастропатология, вид боевых действий, продолжительность пребывания в районе выполнения служебно-боевых задач, отсроченные осложнения, имеющаяся сопутствующая нетяжелая боевая и небоевая патологии, гастроэнтерологический анамнез, его длительность, специфика жалоб и физикального обследования на момент госпитализации, результаты эндоскопического

метода обследования, своевременность оказания медицинской помощи.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) методом переменных частот. Сравнение между подгруппами А и Б проводили по сопоставимым параметрам с достоверными различиями ( $p < 0,0001$ ).

Критерии соответствия:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

2. Возраст обследуемых от 21 года до 65 лет.

3. Наличие у военнослужащих фоновой патологии: последствий боевой травмы нетяжелого течения (минно-взрывной травмы (МВТ), осколочного или пулевого минно-взрывного ранения (МВР), сочетанной боевой травмы (МВТ + МВР)), другой соматической патологии, посттравматических психических расстройств.

Работа выполнена на базе ФГКУЗ «2-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (г. Пятигорск), кафедры хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ярославль). Исследование проводилось с февраля 2022-го по декабрь 2023 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность патологии по изучаемым группам заболеваний ВО ЖКТ в подгруппах была различной.

У пациентов, участвующих в боевых действиях (при  $p < 0,0001$ ), выявленная патология распределилась следующим образом: острая сочетанная эрозивно-язвенная патология (23 %); острая и хроническая язвы (19 %); острые эрозии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (19 %); хронический поверхностный гастрит (19 %); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (15 %); функциональная диспепсия (5 %).

В подгруппе А чаще встречались острые эрозии желудка — у 20 (17 %), сочетанная эрозивно-язвенная патология — у 18 (15 %) и хронический гастрит — у 10 (9 %); в подгруппе Б преобладала хроническая язва луковицы двенадцатиперстной кишки — у 12 (10 %), эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — 12 (10 %), хронический гастрит — у 12 (10 %) и сочетанная эрозивно-язвенная патология — у 10 (8 %) (см. таблицу).

Офицеры участвовали в боевых действиях различного характера: оборонительного — 28, разведывательного — 20, военнослужащие контрактной службы: оборонительного — 40, наступательного — 26, разведывательного — 4.

Длительность командировки у всех обследуемых подгруппы А составила 3 мес, тогда как у обследуемых подгруппы Б у 44 (63 %) она длилась 3 мес, у 22 (31 %) — 6, у остальных 4 (6 %) — 1 мес.

**Таблица.** Распределение нозологий верхних отделов пищеварительного тракта у военнослужащих, участвующих в боевых действиях  
**Table.** Distribution of nosologies of the upper section digestive tract in military personnel participating in combat operations

| Нозологическая единица               | Участники боевых действий |    |             |    | Итого, % |
|--------------------------------------|---------------------------|----|-------------|----|----------|
|                                      | подгруппа А               |    | подгруппа Б |    |          |
|                                      | <i>n</i>                  | %  | <i>n</i>    | %  |          |
| Острая язва желудка неосложненная    | 0                         | 0  | 2           | 2  | 2        |
| Хроническая язва желудка осложненная | 0                         | 0  | 2           | 2  | 2        |
| Острая язва ЛДПК неосложненная       | 0                         | 0  | 4           | 3  | 3        |
| Острая язва ЛДПК осложненная         | 0                         | 0  | 2           | 2  | 2        |
| Хроническая язва ЛДПК неосложненная  | 0                         | 0  | 12          | 10 | 10       |
| Острые эрозии желудка                | 20                        | 17 | 0           | 0  | 17       |
| Острые эрозии ЛДПК                   | 0                         | 0  | 2           | 2  | 2        |
| ГЭРБ неэрозивная форма               | 0                         | 0  | 6           | 5  | 5        |
| ГЭРБ эрозивная форма неосложненная   | 0                         | 0  | 12          | 10 | 10       |
| Хронический поверхностный гастрит    | 10                        | 9  | 12          | 10 | 19       |
| Функциональная диспепсия             | 0                         | 0  | 6           | 5  | 5        |
| Сочетанная патология                 | 18                        | 15 | 10          | 8  | 23       |
| Итого                                | 48                        | 41 | 70          | 59 | 100      |

*Примечание.* ЛДПК — луковица двенадцатиперстной кишки; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Отсроченные осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений были зарегистрированы у военнослужащих контрактной службы у 6 (5 %) чел.

Выявленный гастроэнтерологический профиль был диагностирован на фоне другой соматической и нетяжелой боевой патологии (МВТ и МВР). В частности, у офицеров верифицированы сопутствующие соматические заболевания со стороны других органов и систем в 48 (100 %) случаев, тогда как у военнослужащих контрактной службы только у 44 (63 %), при этом нетяжелая боевая травма (МВТ, МВР) у них зарегистрирована в 24 (20 %) случаях, посттравматические психические нарушения у 2 (2 %). Травмы головы, груди и живота задокументированы у 19 % военнослужащих контрактной службы.

Гастроэнтерологический анамнез со стороны ВО ЖКТ имели все респонденты, однако у офицеров он был с меньшим нозологическим разнообразием и представлен хроническим поверхностным гастритом (20), сочетанной патологией (18) и острыми эрозиями желудка (10). В то время как в подгруппе военнослужащих контрактной службы частотное распределение гастропатологии было более значимым и представлено сочетанной патологией (26), хроническим поверхностным гастритом (20), острыми эрозиями желудка (12), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (12), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (10), желчнокаменной болезнью (10), острыми эрозиями двенадцатиперстной кишки (4), язвенной болезнью желудка (2) и отсутствием патологии у 2 пациентов.

Длительность анамнеза у 62 (53 %) участников составила до 3 лет, у 18 (15 %) до 5 лет, у 38 (32 %) больше 10 лет. При этом у офицеров зарегистрировано лишь два временных интервала до 3 лет — у 30 чел.

и до 10 лет — у 18, тогда как у военнослужащих контрактной службы во всех изучаемых временных интервалах отмечено наличие заболеваний.

Заболевания носили хронический рецидивирующий характер у 88 (75 %), непрерывный — у 20 (17 %) и у 10 (8 %) — латентный. У всех участников преобладал рецидивирующий характер болезни, причем у военнослужащих контрактной службы ни у одного респондента не отмечено бессимптомного течения.

Гастроэнтерологические жалобы со стороны верхних отделов органов пищеварения зарегистрированы у всех офицеров и до убытия в командировку, тогда как у военнослужащих контрактной службы только в половине процентов случаев (34), у остальных (14) отмечено ухудшение самочувствия непосредственно в период пребывания в районе выполнения боевых задач, а у 22 после возвращения. Специализированная медицинская помощь всем респондентам в 50 % случаев оказана своевременно.

Обращает на себя внимание тот факт, что в период госпитализации верифицированная патология протекала латентно или с неспецифическими симптомами, в частности в подгруппе А у 28 чел. (58 %) и в подгруппе Б у 26 чел. (37 %) чаще встречались симптомы кишечной диспепсии, у 20 чел. (42 %) подгруппы А и у 32 чел. (46 %) подгруппы Б жалоб вообще не было.

Физикальное обследование показало также отсутствие болезненности у 40 чел. (34 %) военнослужащих, лишь у 30 чел. (25 %) болезненность определялась в эпигастрии, у 24 чел. (20 %) — во всех отделах живота, у 20 (17 %) — в пилородуоденальной зоне и у 4 чел. (3 %) — в гипогастрии. При этом отмечено, что в подгруппе А болезненность локализовалась преимущественно

в эпигастрии или во всех отделах живота (что было связано с сочетанной эрозивно-язвенной патологией ВО ЖКТ), тогда как в подгруппе Б — в пилорoduodenальной зоне (с преобладанием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки).

На наш взгляд, отсутствие достоверно значимых различий по некоторым изучаемым параметрам являлись немаловажными, так в обеих подгруппах время обращения за медицинской помощью зарегистрировано спустя 3 (36 %) и 6 (58 %) мес, при этом чаще за медицинской помощью обращались военнослужащие контрактной службы. Травмы конечностей зафиксированы лишь у 4 (3 %) военнослужащих подгруппы А. Эндоскопическое обследование до убийства в командировку прошли только 18 (15 %) участников в обеих подгруппах, остальные 100 (85 %) не обследовались. Обращались за медицинской помощью по поводу имеющихся жалоб участники обеих подгрупп примерно с равной частотой: 20 (42 %) в подгруппе А и 36 (51 %) в подгруппе Б. Результаты эндоскопического обследования показали наличие патологических изменений у всех респондентов.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании у пациентов, участвующих в боевых действиях (при  $p < 0,0001$ ), острого и хронического эрозивно-язвенного деструктивного повреждения слизистой оболочки ВО ЖКТ (61 %), тогда как хронический поверхностный гастрит встречался у 19 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 15 % и функциональная диспепсия — у 5 %.

Выявленная закономерность верифицированной гастропатологии зависела от возраста обследованных (преимущественно от 36 до 45 лет — 50 (42 %) и от 46 до 55–48 (41 %)), особенностей театра военных действий, их напряженности и длительности, применения современных средств поражения, сроков пребывания в командировках, исходного состояния здоровья, наличия сопутствующей соматической патологии (63 %), нетяжелой МВТ и МВР (19 %), уже отягощенного гастроэнтерологического анамнеза с давностью преимущественно до 3 и более 10 лет.

Также обращает внимание усиление симптомов со стороны органов пищеварения после возвращения из командировок не сразу, а только спустя 6 мес и более, несмотря на то что 87 % военнослужащих своевременно получали специализированную медицинскую помощь, что позволяет предположить мобилизацию резервных сил организма в период пребывания в районе выполнения служебно-боевых и задач, и только спустя время (6 мес) обследуемые отмечали ухудшение самочувствия, несмотря на привычный образ жизни и характер питания.

Факт отсутствия активных жалоб со стороны ВО ЖКТ на момент госпитализации по поводу основного заболевания, наличие острой изолированной или сочетанной деструкции слизистой оболочки ВО ЖКТ при эндоскопическом обследовании, непрерывный (17 %) и рецидивирующий (75 %) характер болезни, осложняли течение как основного заболевания, так и эрозивно-язвенного повреждения.

Результаты оценки распространенности изучаемых нозологий и особенностей их клинического течения указывают на их неоднородность в пределах одной группы у разного контингента участников с достоверным различием у офицеров и у военнослужащих контрактной службы. Так, в подгруппе офицеров, участвующих в боевых действиях, отмечено превалирование изолированных острых эрозий желудка, острой сочетанной эрозивно-язвенной патологии (32 %), тогда как в подгруппе военнослужащих контрактной службы аналогичная патология встречалась у 19 %, а язвенная болезнь — у 10 %.

Важным различием в выявленной патологии было наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии только у военнослужащих контрактной службы (15 и 5 % соответственно), тогда как у офицеров они не зарегистрированы, что полагает наличие уже имеющейся хронической патологии ВО ЖКТ на момент обращения за медицинской помощью и появление функциональных нарушений.

Обнаруженные тенденции подтверждают, что в пределах групп патология сопоставима между офицерами и военнослужащими контрактной службы по эрозивно-язвенному поражению, однако у офицеров с большей частотой встречаются острые эрозивно-язвенные повреждения (32 %), а военнослужащим контрактной службы чаще ставится диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с неосложненным течением (10 %) и реже — сочетанная эрозивно-язвенная патология (9 %). Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии на состояние ВО ЖКТ категории военнослужащих и характера выполняемых боевых задач.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках изучения проблемы распространенности патологии ВО ЖКТ установлено, что участники боевых действий подвержены эрозивно-язвенному поражению ВО ЖКТ в 61 % случаев и требуют пристального внимания с акцентированием на группу офицеров.

Особенности клинического течения изучаемой патологии (непрерывное (17 %) и часто рецидивирующее (75 %), наличие неспецифических жалоб со стороны верхних отделов органов пищеварения) указывают на необходимость создания современных клиничко-диагностических программ по раннему выявлению заболеваний ВО ЖКТ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи. Л.А. Ушаева — поисково-аналитическая работа, написание текста, редактирование; Д.В. Завьялов — концепция и дизайн исследования, редактирование, чтение и одобрение финальной версии; Л.Б. Шубин — концепция и дизайн исследования,



статистическая обработка материалов, редактирование, чтение и одобрение финальной версии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическая экспертиза.** Соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований (протокол заседания этического комитета ЯГМУ МЗ России № 62 от 29 июня 2023 г.).

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 1. С. 49–70. EDN: IMFOZP doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
2. Еганян Р.А., Кушунина Д.В., Калинина А.М. Актуальность и результативность раннего выявления заболеваний органов пищеварения при диспансеризации взрослого населения России // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, № 3. С. 22–27. EDN: ZFLMXD doi: 10.17116/profmed201720322-27
3. Шульдяков В.А., Тюльтева Л.А., Денисова Т. П., и др. Популяционные аспекты формирования гастроэнтерологической патологии у людей разного возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 783–786. EDN: OWRAZB
4. Захарова О.В. Научное обоснование совершенствования организации гастроэнтерологической помощи взрослому населению в условиях мегаполиса (на примере г. Нижнего Новгорода): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2011. 26 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-sovershenstvovaniya-organizatsii-gastroenterologicheskoi-pomoshchi-vzro> (дата обращения: 05.05.24.)
5. Тюльтева Л.А. Клинические и эпидемиологические параметры течения заболеваний органов пищеварения в условиях социального стресса и пути совершенствования гастроэнтерологической помощи населению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара; 2009. 37 с. Режим доступа: [https://new-disser.ru/\\_avtoreferats/01004804261.pdf](https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004804261.pdf) (дата обращения: 22.02.24).
6. Кончуглов А.В. Здоровье: теоретические представления реальности и социально-политическая значимость для военной сферы // Вестник военного университета. 2010. № 4 (24). С. 58–64. EDN: ZMXLXC
7. Качество жизни: вопросы теории и практики / Под ред. В.Н. Бобкова, П.С. Масловского-Мстиславского, Н.С. Маликова. М.: Всерос. центр уровня жизни, 2000. 32 с. НЗБ: 000200\_000018\_RU\_NLR\_bibl\_97234

**Благодарности.** Авторы выражают признательность за помощь при написании настоящей статьи подполковнику медицинской службы Константину Николаевичу Голубеву, начальнику 2-го военного клинического госпиталя войск Национальной гвардии Российской Федерации, г. Пятигорск, Россия; полковнику медицинской службы Валерию Николаевичу Тавакину, начальнику медицинского отдела СКО Росгвардии, Пятигорск, Россия; полковнику медицинской службы Дмитрию Романовичу Ивченко, главному хирургу войск национальной гвардии Российской Федерации, Москва, Россия.

8. Бобков В.Н. Вопросы теории, методологии изучения и оценки качества и уровня жизни населения // Уровень жизни населения регионов России. 2009. № 6 (136). С. 3–15. EDN: LMBGRR
9. Труш О.В. Качество медицинской помощи больным с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2007. 24 с. Режим доступа: [https://new-disser.ru/\\_avtoreferats/01004035714.pdf](https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004035714.pdf) (дата обращения: 22.02.24).
10. Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Крюкова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2023. 736 с.
11. Чиж И.М., Макаров Н.И. Опыт медицинского обеспечения локальных войн и проблемы эвакуации раненых и больных по воздуху // Военно-медицинский журнал. 1993. Т. 314, № 1. С. 22–24. EDN: TGKCLL
12. Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые — резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. № 3. С. 10–17. EDN: CUUXRN doi 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17
13. Самохвалов И.М. Проблемы организации оказания хирургической помощи раненым в современной войне: хирургическая помощь на этапах медицинской эвакуации (Сообщение первое) // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 12. С. 4–11. EDN: RPBIPD
14. Сухотерина Е.Г., Петров В.П., Сухотерин Д.М., и др. Особенности работы медицинской службы в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. // Национальное здоровье. 2019. № 2. С. 29–33. EDN: USHSJD
15. Филимонов Г.Ю., Данюк Н.С. «Гибридная война»: интерпретации и реальность // Свободная мысль. 2017. № 3. С. 17–24.
16. Blackbourn L.H., Baer D.G., Eastridge B.J. et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73, N 6 (Suppl. 5). P. S372–S377. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755662
17. Van P.Y., Gurney J.M., Schreiber M.A. Modern combat casualty care. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. Trauma. 9<sup>th</sup> ed. New-York: MCGrow Hill, 2021. P. 1077–1098.

## REFERENCES

1. Ivashkin VT, Maev IV, Tsarkov PV, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gas-*

1. *troenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(1):49–70. (In Russ.) EDN: IMFOZP doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
2. Yeganyan RA, Kushunina DV, Kalinina AM. The relevance and effectiveness of early detection of diseases of the digestive system in

the medical examination of the adult population of Russia. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(3):22–27. (In Russ.) EDN: ZFLMXD doi: 10.17116/profmed201720322-27

3. Shuldyakov VA, Tyultaeva LA, Denisova TP, et al. Population aspects of the formation of gastroenterological pathology in people of different ages. *Saratov Journal of Medical Science*. 2011;7(4): 783–786. (In Russ.) EDN: OWRAZB

4. Zakharova OV. *Scientific substantiation of improving the organization of gastroenterological aid to the adult population in the conditions of megacity (on the example of Nizhny Novgorod)* [dissertation abstract]. Ryazan; 2011. 26 p. (In Russ.)

5. Tyultaeva LA. *Clinical and epidemiological parameters of the course of diseases of the digestive system in conditions of social stress and ways to improve gastroenterological care for the population* [dissertation abstract]. Samara; 2009. 37 p. (In Russ.)

6. Konchugov AV. Health: theoretical representations of reality and socio-political significance for the military sphere. *Bulletin of the Military University*. 2010;(4(24)):58–64. (In Russ.) EDN: ZMXLXC

7. Bobkov VN, Maslovsky-Mstislavsky PS, Malikov NS, eds. *Quality of life: issues of theory and practice*. Moscow: Vseros. tsentr urovnya zhizni Publ. House; 2000. 32 p. (In Russ.) NEL: 000200\_000018\_RU\_NLR\_bibl\_97234

8. Bobkov VN. Questions of theory, methodology of studying and evaluating the quality and standard of living of the population. *The standard of living of the population of the regions of Russia*. 2009;(6(136)):3–15. (In Russ.) EDN: LMBGRR

9. Trush OV. *The quality of medical care for patients with chronic gastroduodenitis and peptic ulcer disease* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2007. 24 p. (In Russ.)

10. Kryukov EV, ed. *Military field therapy. National leadership*. 2<sup>nd</sup> ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR Media Publ.; 2023. 736 p. (In Russ.)

11. Chizh IM, Makarov NI. The experience of medical support for local wars and the problems of evacuation of the wounded and sick by air. *Voen Med Zh*. 1993;314(1):22–24. (In Russ.) EDN: TGKCLL

12. Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirsky VS, et al. The “potentially – salvageable” wounded are a reserve for reducing prehospital mortality in wounds and injuries. *Emergency medical care*. 2019; 3:10–17. (In Russ.) EDN: CUUXRN doi 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17

13. Samokhvalov IM. Problems of the organization of surgical care for the wounded in modern war: surgical care at the stages of medical evacuation (The first message). *Military-Medical journal*. 2012; 333(12):4–11. (In Russ.) EDN: RPBIPD

14. Sukhoterina EG, Petrov VP, Sukhoterina DM, et al. Features of the work of the medical service during the Great Patriotic War of 1941–1945. *National Health*. 2019;(2):29–33. (In Russ.) EDN: USHSJD

15. Filimonov GYu, Danyuk NS. “Hybrid war”: interpretations and reality // *Free Thought*. 2017; 3:17–24. (In Russ.)

16. Blackburn LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6):372–377. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755662

17. Van PY, Gurney JM, Schreiber MA. Modern combat casualty care. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, eds. *Trauma*. 9<sup>th</sup> ed. New-York: MCGrow Hill; 2021:1077–1098.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Людмила Александровна Ушаева**, канд. мед. наук; адрес: 357503, Россия, г. Пятигорск, ул. Партизанская, д. 1 ORCID: 0009-0007-6037-8960; eLibrary SPIN: 7169-8706; e-mail: analitika2301@mail.ru

**Дмитрий Вячеславович Завьялов**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-9173-6878; eLibrary SPIN: 8048-7985; e-mail: zavialoff@mail.ru

**Леонид Борисович Шубин**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4562-7731; eLibrary SPIN: 8021-7289; ResearcherID: A-9339-2019; e-mail: LBSH@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Lyudmila A. Ushaeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 1, Partizanskaya st., Pyatigorsk, 357503, Russia; ORCID: 0009-0007-6037-8960; eLibrary SPIN: 7169-8706; e-mail: analitika2301@mail.ru

**Dmitriy V. Zav'yalov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-9173-6878; eLibrary SPIN: 8048-7985; e-mail: zavialoff@mail.ru

**Leonid B. Shubin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-4562-7731; eLibrary SPIN: 8021-7289; ResearcherID: A-9339-2019; e-mail: LBSH@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>

# Intestinal malrotation in newborns and infants: comparative possibilities of ultrasound and radiologic methods of investigation

Kristina S. Anpilogova, Yana A. Filin, Elena V. Polyakova, Anna A. Sukhotskaya,  
Konstantin I. Sebelev, Gennadiy E. Trufanov

Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Intestinal malrotation is a congenital pathology that results from abnormal fixation and rotation of the midgut during fetal development. This pathological condition is most often diagnosed during the first month of life and is often manifested by the presence of regurgitation, restlessness, vomiting with an admixture of bile, low weight gain. The narrow root of the mesentery facilitates the formation of midgut ingestion, which can lead to ischemia and necrosis and requires urgent surgical intervention. Ultrasound and radiologic examination with contrast are currently used to diagnose malrotation.

**AIM:** To improve the diagnosis of intestinal malrotation in newborns and infants by carrying out a comparative analysis of the capabilities of radiologic and ultrasound methods of investigation when they are used in combination.

**MATERIALS AND METHODS:** Data from 112 patients aged from 1 day from birth to 3 months 26 days between 2016 and 2024 with ultrasound signs of malrotation detected by microconvex and linear transducers were analyzed. 50 children were further followed up with this provisional or final diagnosis. Contrast agent passages and irrigographs were performed on an AXIOM Luminos DRF (Siemens), with 1 to 15 radiographs and up to 8 X-ray examination series obtained.

**RESULTS:** The most common ultrasound sign of malrotation was atypical location of mesenteric vessels, and the most common radiologic sign was left-sided location of the colon and high standing of the cecum. Assessment of the location of the duodenojejunal junction was complicated in most cases. Surgery was performed in 17 children, one of them for suspected intestinal obstruction, and a ring-shaped pancreas was found in 4 patients. The diagnosis of malrotation was made in 40 children out of 50, in 4 cases this was discordant with the radiologic findings. Concomitant abnormal location of internal organs was detected in 12 patients.

**CONCLUSION:** Screening ultrasound examination of all newborns should be considered as the pathology may be asymptomatic. It is important to include suspicion of malrotation in the diagnosis because of the possible manifestation of the pathology at a later age. It is currently not possible to completely abandon radiologic examination with contrast in the diagnosis of malrotation.

**Keywords:** intestinal malrotation; newborns; children; ultrasound method; radiologic method.

## To cite this article

Anpilogova KS, Filin YaA, Polyakova EV, Sukhotskaya AA, Sebelev KI, Trufanov GE. Intestinal malrotation in newborns and infants: comparative possibilities of ultrasound and radiologic methods of investigation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):251–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>

Received: 16.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

УДК 616-073

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>

# Мальротация кишечника у новорожденных и детей раннего возраста: сравнительные возможности ультразвукового и рентгенологического методов исследования

К.С. Анпилогова, Я.А. Филин, Е.В. Полякова, А.А. Сухоцкая, К.И. Себелев, Г.Е. Труфанов

НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Мальротация кишечника — врожденная патология, которая возникает в результате аномальной фиксации и вращения средней кишки во время развития плода. Данное патологическое состояние чаще всего диагностируется в течение первого месяца жизни и часто проявляется наличием срыгиваний, беспокойством, рвотой с примесью желчи, низкими весовыми прибавками. Узкий корень брыжейки упрощает образование заворота средней кишки, что может вести к ишемии и некрозу и требует срочного хирургического вмешательства. Для диагностики мальротации в настоящее время используется ультразвуковое исследование и рентгенологическое исследование с контрастом.

**Цель исследования.** Улучшение диагностики мальротации кишечника у новорожденных и детей раннего возраста путем проведения сравнительного анализа возможностей рентгенологического и ультразвукового методов исследования при их комплексном использовании.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 112 пациентов возрастом от суток с момента рождения до 3 месяцев 26 дней в период с 2016 по 2024 г. с ультразвуковыми признаками мальротации, выявленными с помощью микроконвексного и линейного датчиков. 50 детей далее наблюдались с данным предварительным или окончательным диагнозом. Пассаж контрастного препарата и ирригографии проводились на аппарате AXIOM Luminos DRF (Siemens) с получением от 1 до 15 рентгенограмм и до восьми серий рентгеноскопии.

**Результаты.** Наиболее частый ультразвуковой признак мальротации — атипичное расположение мезентериальных сосудов, рентгенологический — левостороннее расположение толстой кишки и высокое стояние слепой кишки. Оценка расположения дуоденоюнального перехода в большинстве случаев оказалась затруднительной. Операция была произведена 17 детям, одному из них по поводу заподозренной кишечной непроходимости, при этом у четырех пациентов обнаружена кольцевидная поджелудочная железа. Диагноз мальротации был поставлен 40 детям из 50, в четырех случаях это разнилось с результатами рентгенологического исследования. У 12 пациентов выявлено сопутствующее аномальное расположение внутренних органов.

**Заключение.** Следует рассмотреть возможность скринингового ультразвукового обследования всех новорожденных, так как патология может протекать асимптомно. Важно выносить подозрение на мальротацию в диагноз в связи с возможной манифестацией патологии в более позднем возрасте. Полностью отказаться от рентгенологического исследования с контрастом в диагностике мальротации в настоящее время не представляется возможным.

**Ключевые слова:** мальротация кишечника; новорожденные; дети; ультразвуковой метод; рентгенологический метод.

## Как цитировать

Анпилогова К.С., Филин Я.А., Полякова Е.В., Сухоцкая А.А., Себелев К.И., Труфанов Г.Е. Мальротация кишечника у новорожденных и детей раннего возраста: сравнительные возможности ультразвукового и рентгенологического методов исследования // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 251–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>

# 新生儿和婴儿肠旋转不良：超声波和放射学检查方法的可能性比较

Kristina S. Anpilogova, Yana A. Filin, Elena V. Polyakova, Anna A. Sukhotskaya,  
Konstantin I. Sebelev, Gennadiy E. Trufanov

Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**论证。**肠旋转不良是一种先天性病理，是由于胎儿发育过程中中肠固定和旋转异常的结果。这种病症最常在婴儿出生后的第一个月被诊断出来，通常表现为反胃、烦躁不安、呕吐并伴有胆汁，以及体重增长缓慢。肠系膜根部狭窄易形成中肠扭转，从而导致缺血和坏死，需要紧急手术治疗。目前，超声波和造影剂放射学检查可用于诊断肠旋转不良。

**研究目的。**通过对放射学和超声波检查方法联合使用时的能力进行比较分析，改进对新生儿和婴儿肠旋转不良的诊断。

**材料和方法。**我们分析了2016年至2024年期间112名患者的数据，这些患者的年龄从出生后1天到3个月26天不等，这些患者使用微凸和线性传感器检测到旋转不良的超声体征。50名患儿在得到这一临时或最终诊断后接受了进一步随访。使用AXIOM Luminos DRF (Siemens) 进行了造影剂通道和灌流成像，获得了1到15张射线照片和多达8个透视光片。

**结果。**肠系膜血管位置不典型是肠旋转不良最常见的超声波征象，而结肠左侧位置和盲肠高位则是放射学征象。在大多数情况下，难以评估十二指肠空肠过渡的位置困难的。对17名患儿进行了手术，其中1名患儿因疑似肠梗阻而进行了手术，并在4名患儿身上发现了环形胰腺。50名患儿中有40名被诊断为肠套叠，其中4名患儿的诊断结果与放射学结果不一致。有12名患者发现内脏器官排列异常。

**结论。**应考虑对所有新生儿进行筛查性超声波检查，因为病理可能没有症状。由于这种病变可能在较晚的年龄才显现出来，因此在诊断时必须怀疑是否存在肠旋转不良。目前在诊断畸形时还不能完全放弃造影剂放射学检查。

**关键词：**肠旋转不良；新生儿；儿童；超声波方法；放射学方法。

## To cite this article

Anpilogova KS, Filin YaA, Polyakova EV, Sukhotskaya AA, Sebelev KI, Trufanov GE. 新生儿和婴儿肠旋转不良：超声波和放射学检查方法的可能性比较. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):251–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634364>

Received: 16.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

## BACKGROUND

Intestinal malrotation is a congenital malformation caused by abnormal midgut rotation and fixation during fetal development.

The mean incidence of intestinal malrotation is 1 : 500, and clinical manifestations are less common (1 : 6,000). In 80% of cases, intestinal malrotation manifests in the first month of life [1].

Intestinal malrotation is often associated with other conditions such as Hirschsprung's disease, esophageal atresia, biliary atresia, annular pancreas, meconium ileus, intestinal duplications, mesenteric cysts, Meckel's diverticulum, anal atresia, and various urologic abnormalities [2].

Rapidly growing midgut loops normally begin to protrude into the extraembryonic cavity at 4 weeks of gestation; then, the pre- and postarterial portions of the intestine make three counterclockwise wraps around the superior mesenteric artery (SMA) before and after returning to the abdominal cavity, completing a 270° turn by 10 weeks of gestation [3]. Therefore, the duodenojejunal junction is located at the left of the SMA and the ileocecal angle at the right. After the rotation is complete, the ligament of Treitz fixes the mesentery to the posterior abdominal wall, preventing the midgut from wrapping around the narrow base of its mesentery.

Depending on the age of the malformation, several rotational abnormalities may occur, including lack of rotation, incomplete rotation, reverse rotation, hyperrotation, and internal herniation.

Incomplete rotation may result in duodenal obstruction caused by Ladd's bands between the large intestine and mesentery. Narrowing of the mesenteric attachment enables the wrapping of the midgut around the SMA. Midgut volvulus (Ladd's syndrome) is a serious complication that occurs when the intestine wraps the SMA clockwise [4]. Patients may experience regurgitation, vomiting with bile, delayed transitional stool passage, enteral feeding difficulty, low weight gain, and restlessness. If the ischemia progresses, bowel necrosis, peritonitis, and hypovolemic shock can develop, leading to high death or disability risk [2].

Reducing radiation exposure to newborns and infants, who are particularly sensitive to ionizing radiation, remains debatable [5].

Several studies have investigated the possibility of diagnosing malrotation by ultrasound alone [6–8]. However, some studies continue to emphasize the importance of using radiography when ultrasound findings are inconclusive, because even one missed case of such a serious condition is harmful [9, 10].

*This study aimed* to improve the diagnosis of intestinal malrotation in newborns and infants by comparing the advantages of radiography and ultrasound when used in combination.

## MATERIALS AND METHODS

Ultrasound and radiography were performed at the Federal Perinatal Center of the V.A. Almazov National Medical Research Center of the Russian Ministry of Health. Patient information from November 2016 to September 2020 was retrospectively studied, and that from September 2020 to May 2024 was prospectively investigated.

Ultrasound data of 112 patients with suspected intestinal malrotation were evaluated. The study included 50 patients, of whom 45 underwent contrast-enhanced radiography in addition to ultrasound, including both irrigography and contrast passage in 21 patients, irrigography in 23 patients, and contrast passage in 3 patients. In two patients, diagnosis was made based on radiographic findings and clinical signs; in one patient, ultrasound did not show the relative position of the vessels (probably normal or difficult to visualize); and in two patients, the position of the mesenteric vessels appeared normal. In two other patients, ultrasound was adequate to indicate emergent surgery based on clinical signs and plain radiography. Moreover, in one patient, intestinal malrotation was detected during repair surgery of a congenital high-grade bowel obstruction.

Malrotation was suspected in 47 patients (94%) based on ultrasound and radiographic findings and in 2 other patients (4%) based on clinical signs and radiographic findings.

The age of the patients ranged from 1 day to 3 months and 26 days at the time of ultrasound if no further contrast-enhanced radiography was performed or at the time of radiography.

Abdominal radiography included unenhanced plain abdominal radiography using AXIOM Luminos dRF (Siemens), followed by contrast passage with the patient in the vertical position and/or irrigography in the horizontal position. Nonionic iodinated water-soluble contrast media diluted at 1 : 1 in saline for irrigography and infant formula, glucose solution, breast milk, or water for passage were used as contrast media. Eight radiographic series were conducted, with 1–15 radiographs per examination.

Abdominal ultrasound was performed with abdominal or neonatal scan modes using a 10–11 MHz neonatal microconvex transducer. B-mode, color Doppler ultrasound, and pulsed wave Doppler ultrasound (as an adjunct modality) were used. Additionally, intestinal loops were evaluated using a 10–12 MHz linear transducer.

## FINDINGS AND DISCUSSION

The topography of the large intestine was assessed during irrigography. Scanning of the upper gastrointestinal tract primarily focused on the location of the duodenojejunal junction in relation to the midline (the shadow of the spine).

Tables 1 and 2 show the radiographic signs of intestinal malrotation and their incidence in patients.

Furthermore, they reveal that the most common radiographic signs were left-sided large intestine (30%) and high-riding cecum (39%) (Fig. 1).

In eight cases (18%), the left-sided large intestine was combined with an atypical cecum position (high-riding or high- and medial-riding) (Fig. 2).

This sign should be compared with other clinical and diagnostic findings, as statistics show that in 20% of cases, the cecum is normally positioned in children with malrotation, whereas in normal newborns, the cecum position varies [4].

In most cases, duodenojejunal junction position is difficult to assess during contrast study because it is shadowed by the contrast medium in the stomach and the rotation of the newborn's body should be considered, making it impossible to generate reliable conclusions about its atypical location (Fig. 3).

In two patients, ultrasound did not detect malrotation. In one patient, the relative position of the mesenteric vessels appeared typical (Fig. 4), whereas in the other

patient, only the presence of fluid and dilated intestinal loops could be determined.

In one patient, the relative position of the mesenteric vessels could not be assessed owing to shadowing by intestinal loops. However, the predominant right position of the small intestine and left hypochondrial position were demonstrated, which did not allow to rule out intestinal malrotation. In one case, ultrasound showed high intestinal obstruction.

A whirlpool sign, also called the whirl sign (Fig. 5), which is wrapping of the mesentery and superior mesenteric vein (SMV) around the SMA, was the main ultrasound finding that demonstrated presence of a midgut volvulus. This sign was partially or completely observed in three of four patients intraoperatively diagnosed with Ladd's syndrome.

In three cases, this condition was successfully treated with the Ladd's procedure. In another case, the abdominal strands were dissected, the mesentery of the small intestine was straightened, and the ascending colon was fixed in the right flank of the abdomen. The colon was not placed in the left flank because of the proper fixation of

**Table 1.** Frequency of occurrence of radiologic signs of malrotation during irrigography (*n* = 44)

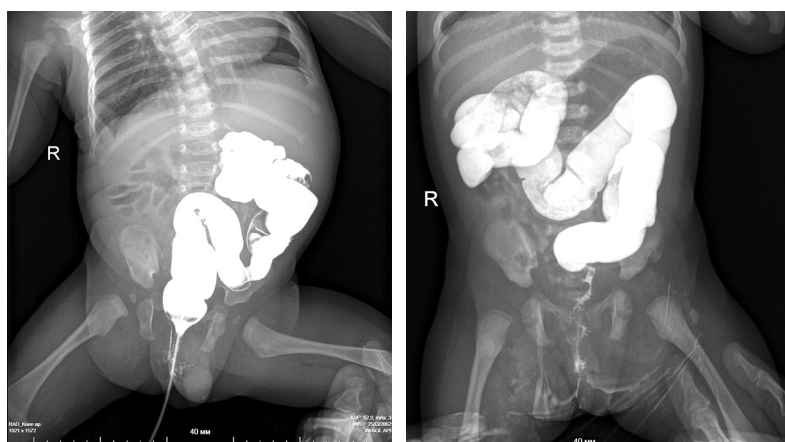
**Таблица 1.** Частота встречаемости рентгенологических признаков мальротации при проведении ирригографии (*n* = 44)

| Radiographic signs of intestinal malrotation              | Patients |     |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----|
|                                                           | No.      | %   |
| Left-sided large intestine                                | 13       | 30  |
| High riding cecum                                         | 17       | 39  |
| High and medial riding cecum                              | 8        | 18  |
| Left-sided high riding cecum                              | 3        | 7   |
| Atypical location of the large intestine                  | 6        | 14  |
| Location of the cecum in the left iliac region            | 1        | 2   |
| Normal                                                    | 8        | 18  |
| Total number of abnormal locations of the large intestine | 36       | 82  |
| Total number of children examined                         | 44       | 100 |

**Table 2.** Variants of duodenojejunal junction location during contrast passage in children with suspected malrotation (*n* = 24)

**Таблица 2.** Варианты расположения дуоденоюнального перехода при проведении пассажа контрастного препарата у детей с подозрением на мальротацию (*n* = 24)

| Location of duodenojejunal junction                                        | Patients |     |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|-----|
|                                                                            | No.      | %   |
| On the right side of the spine                                             | 9        | 38  |
| At the midline                                                             | 2        | 8   |
| On the left side of the spine (normal)                                     | 4        | 17  |
| Lack of clearly visualized junction location                               | 13       | 54  |
| Total identified signs of atypical location of the duodenojejunal junction | 11       | 46  |
| Total number of children examined                                          | 24       | 100 |



**Fig. 1.** Left-sided location of the colon (left), high location of the cecum (right) in neonates, irrigography

**Рис. 1.** Левостороннее расположение толстой кишки (слева), высокое расположение слепой кишки (справа) у новорожденных, ирригография



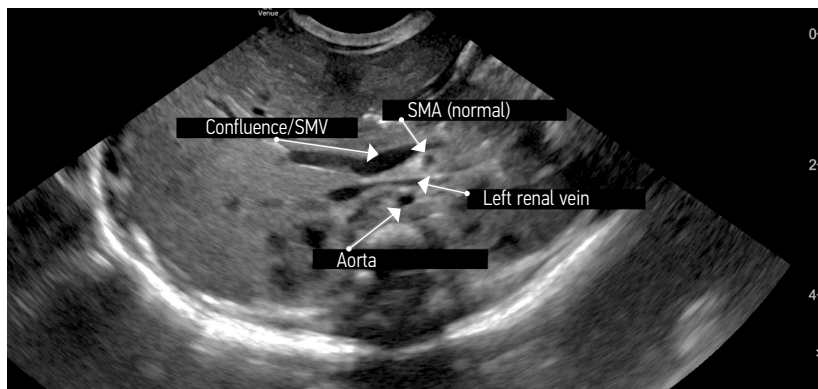
**Fig. 2.** High and medial position of the cecum in a newborn, irrigography

**Рис. 2.** Высокое и срединное положение слепой кишки у новорожденного, ирригография



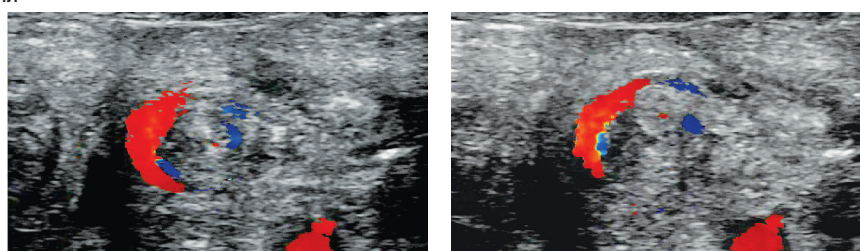
**Fig. 3.** Duodenojejunal junction probably located to the right of the left vertebral body pedicle, fluoroscopy

**Рис. 3.** Вероятно расположенный правее левой ножки тела позвонка дуоденоюнальный переход, рентгеноскопия



**Fig. 4.** Normal location of mesenteric vessels in a newborn, B-mode

**Рис. 4.** Нормальное расположение мезентериальных сосудов у новорожденного, В-режим



**Fig. 5.** Whirlpool sign, or whirlpool symptom, detected in a newborn, color Doppler imaging

**Рис. 5.** Whirlpool sign, или симптом водоворота, выявленный у новорожденного, цветное доплеровское сканирование

the transverse colon and Treitz ligament. In other cases, the atypical vessel arrangement consisted mainly of a right-sided arrangement of the artery relative to the vein (Fig. 6).

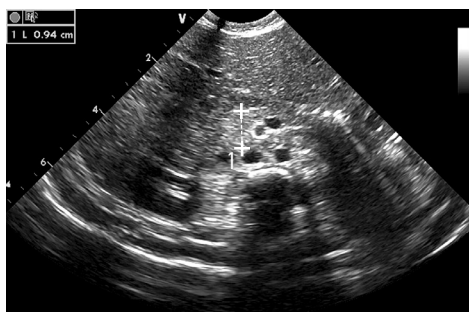
Table 3 presents other ultrasound signs that indicate intestinal malrotation.

In two patients, diagnosis of intestinal malrotation was based only on clinical signs and ultrasound findings. In the first patient, the SMV wrapped incompletely around the SMA, and only regurgitation syndrome was

clinically observed. Contrast-enhanced radiography was not performed owing to the serious condition of the patient, who had multiple congenital developmental anomalies, including a heart defect, and underwent two heart surgeries. The patient died at 2 months old. All findings revealed congenital gastrointestinal malformations, and malrotation syndrome was included in the diagnosis as a suspected condition.

The second patient had malrotation with volvulus. Ultrasound showed that the SMV was wrapped around





**Fig. 6.** Atypical location of mesenteric vessels: the artery (vessel with a thick, hyperechogenic wall) is located dorsally, to the right; the vein (vessel with a thin wall) — ventrally and to the left

**Рис. 6.** Атипичное расположение мезентериальных сосудов: артерия (сосуд с толстой, гиперэхогенной стенкой) расположена дорзальнее, правее; вена (сосуд с тонкой стенкой) — вентральнее и левее

the SMA. Regurgitation, absence of stool from the third day of life, vomiting, and stagnant stomach contents were observed. Ladd's procedure was employed to treat uncomplicated midgut volvulus and duodenal stenosis by peritoneal strands.

One of the surgeries was performed for high intestinal obstruction; ultrasound showed a dilated duodenum, indicating an atresia (Fig. 7). The surgery was performed without prior additional radiography. Examination revealed that the head of the cecum was highly attached to the duodenum by embryonic strands, the small and large intestines had a common mesentery, the intestine collapsed, and the mesentery was twisted by 180°. The embryonic strands were bluntly and sharply divided. When the duodenum was isolated from the strands, a ring-shaped pancreas was noted, which fixed and narrowed the lumen of the intestine.

With adequate experience, the third segment of the duodenum can be visualized using a 10–12 MHz linear transducer. In most cases, specialists do not describe the third segment in the protocol if it was visualized in

the normal position and if the mesenteric vessels were not atypically arranged. If the vessels are atypical, the third segment is almost never located in the aorto-mesenteric space, and specialists do not report it. The third segment is described in the protocol if it is visualized in a normal position with an atypical vessel arrangement, as this is not logical.

In 30 patients (60%), ultrasound and radiographic signs were incidental findings of abdominal examination for other disorders, as the patients exhibited no clinical signs of gastrointestinal tract disorders. In another 20 patients, symptoms indicating gastrointestinal disorders included regurgitation, constipation, bloating, poor weight gain, and ineffective feeding.

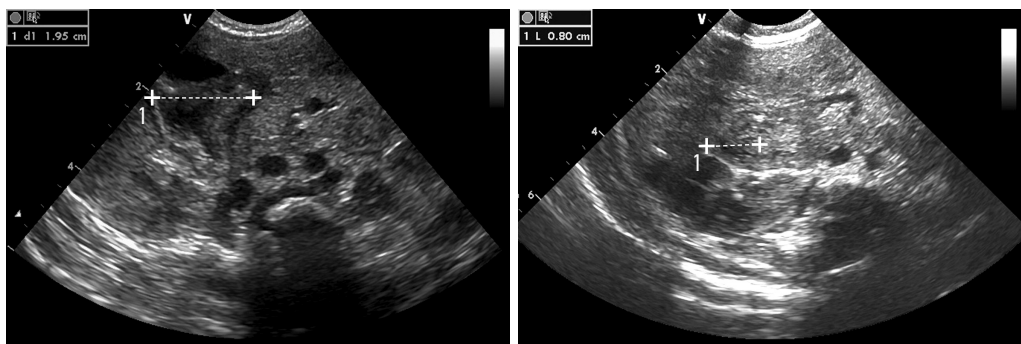
In 2017–2024, 17 of 50 children (34%) underwent surgeries to repair rotation defects and/or fix the midgut. In four patients (24%), a ring-shaped pancreas was detected during surgery.

Of the 50 patients examined, malrotation was confirmed in 40 (80%) and suspected in 6 (15%) patients. One of the patients showed no radiographic signs of

**Table 3.** Frequency of ultrasound signs of malrotation in diagnosed or suspected congenital pathology ( $n = 48$ )

**Таблица 3.** Частота встречаемости ультразвуковых признаков мальротации с диагностированной врожденной патологией или с подозрением на нее ( $n = 48$ )

| Ultrasound signs of malrotation                                                                            | Patients |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|
|                                                                                                            | No.      | %  |
| Atypical arrangement of mesenteric vessels (SMA located to the right of SMV)                               | 35       | 73 |
| Incomplete wrapping (circular motion) of the SMV around the SMA                                            | 6        | 13 |
| Whirlpool sign                                                                                             | 1        | 2  |
| Inverse arrangement of SMA and SMV                                                                         | 2        | 4  |
| SMV crosses SMA                                                                                            | 1        | 2  |
| Atypical location of the third segment of the duodenum                                                     | 1        | 2  |
| The right-sided location of the small intestine and the left hypochondrial location of the large intestine | 1        | 2  |
| No changes                                                                                                 | 1        | 2  |



**Fig. 7.** Example of duodenal dilatation in a newborn on ultrasound, B-mode (left). Second segment of the duodenum in a healthy newborn (right)

**Рис. 7.** Пример расширения двенадцатиперстной кишки у новорожденного на УЗИ, В-режим (слева). Второй сегмент двенадцатиперстной кишки у здорового новорожденного (справа)

**Table 4.** Ultrasound data for calculating the sensitivity and specificity of the method

**Таблица 4.** Частота встречаемости ультразвуковых признаков мальротации с диагностированной врожденной патологией или с подозрением на нее ( $n = 48$ )

| Result               | Patients | Healthy subjects |
|----------------------|----------|------------------|
| Positive test result | 37       | 75               |
| Negative test result | 0        | 1                |

malrotation, and three who had such signs were not diagnosed with this condition, as well as the patient whose malrotation was discovered during surgery for intestinal obstruction.

Twelve patients (24%) were found to have concomitant abnormal positioning of internal organs (*situs ambiguus* and *situs inversus*), ten of whom (83%) were diagnosed with malrotation.

At discharge, most patients (78%) had favorable prognoses. However, six patients (12%) were disabled and five patients (10%) died.

Of 112 patients with ultrasound signs of malrotation, 37 (33%) were diagnosed based on clinical signs and radiographic and/or ultrasound findings. The sensitivity of ultrasound was 100%, whereas the specificity was 1.3% (Table 4).

These findings do not reflect the real diagnostic value of ultrasound, as currently, most patients with suspected intestinal malrotation undergo irrigography. However, children may be underexamined, and intestinal malrotation may not be diagnosed if irrigography is not performed accurately (the intestine is partially filled with contrast medium) and if the patient manifests no clinical signs of intestinal obstruction.

REFERENCES

1. Morozov DA, Pimenova ES. Tatochenko VK, et al. Surgical treatment of a rare combination of intestinal malrotation with secondary lymphangiectasia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1): 56–62. (In Russ.) EDN: TKUYUB doi: 10.15690/vramn.v70i1.1232

CONCLUSION

It is reasonable to consider a screening abdominal ultrasound with assessment of the relative position of the mesenteric vessels as a part of the routine examination of newborns at the age of 1 month as many infants show no clinical signs of intestinal malrotation. A specialist should evaluate these structures and recommend consultation with a pediatric surgeon if required. If an intestinal malformation is diagnosed or suspected, it should be communicated to the child's parents and recorded, as this information may be beneficial in making a differential diagnosis in cases of later manifestation of symptoms.

Based on ultrasound findings, a group of patients should be formed for further radiography; however, the diagnosis can be confirmed only after a comprehensive examination. Diagnostic examinations should be performed accurately (i. e., correct positioning of the patient and complete filling of the large intestine with contrast medium). Therefore, despite the aim to reduce radiation exposure to pediatric patients, which should be achieved primarily by reducing the number of radiographs and fluoroscopy series, it is not currently possible to completely avoid contrast-enhanced radiography in the diagnosis of serious conditions.

2. Bass LM, Wershil BK. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. P. 1649–1678.

3. Toshmatov H.Z., Toshboev Sh.O. Abnormal embryogenesis as a pathogenetic factor of the development of intestinal malrotation. *Universum: chemistry and biology*. 2021;(3–1(81)):25–27. (In Russ.) EDN: LXDOUT
4. Kim J, Yoo SY, Jeon TY et al. [Malrotation and Midgut Volvulus in Children: Diagnostic Approach, Imaging Findings, and Pitfalls]. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2024;85(1):124–137. [Article in Korean] doi: 10.3348/jksr.2023.0002
5. Fokin AV, Alekseeva LN, Vaganov AA, et al. Magnetic resonant tomography of the whole body in children. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2018;(2):72–80. (In Russ.) EDN: POIAIT
6. Zhou LY, Li SR, Wang W, et al. Usefulness of sonography in evaluating children suspected of malrotation: comparison with an upper gastrointestinal contrast study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(10):1825–1832. doi: 10.7863/ultra.14.10017
7. Binu V, Nicholson C, Cundy T, et al. Ultrasound imaging as the first line of investigation to diagnose intestinal malrotation in children: safety and efficacy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2021;56(12):2224–2228. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.009
8. Yousefzadeh DK, Kang L, Tessicini L. Assessment of retromesenteric position of the third portion of the duodenum: an US feasibility study in 33 newborns. *Pediatric radiology*. 2010;40(9):1476–1484. doi: 10.1007/s00247-010-1709-4
9. Toshmatov KhZ, Ergashev BB, Ajimatov KhT, Toshboev ShO. Modern methods of diagnostics of intestinal malrotation in pediatric surgery. *A new day in medicine*. 2020;(1(29)):413–416. (In Russ.) EDN: AATEIY
10. Strouse PJ. Ultrasound for malrotation and volvulus: has the time come? *Pediatric radiology*. 2021;51(4):503–505. doi: 10.1007/s00247-020-04919-3

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Таточенко В.К. и др. Хирургическое лечение редкого сочетания мальротации кишечника со вторичной лимфангиэктазией // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 1. С. 56–62. EDN: TKUYUB doi: 10.15690/vramn.v70i1.1232
2. Bass L.M., Wershil B.K. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015. P. 1649–1678.
3. Тошматов Х.З., Тошбоев Ш.О. Аномальный эмбриогенез — как патогенетический фактор развития мальротации кишечника // *Universum: химия и биология*. 2021. № 3–1 (81). С. 25–27. EDN: LXDOUT
4. Kim J., Yoo S.Y., Jeon T.Y., et al. Malrotation and Midgut Volvulus in Children: Diagnostic Approach, Imaging Findings, and Pitfalls // *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2024. Vol. 85, N 1. P. 124–137. doi: 10.3348/jksr.2023.0002
5. Фокин А.В., Алексеева Л.Н., Ваганов А.А., и др. Магнитно-резонансная томография всего тела у детей // *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2018. № 2. С. 72–80. EDN: POIAIT
6. Zhou L.Y., Li S.R., Wang W., et al. Usefulness of sonography in evaluating children suspected of malrotation: comparison with an upper gastrointestinal contrast study // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015. Vol. 34, N 10. P. 1825–1832. doi: 10.7863/ultra.14.10017
7. Binu V., Nicholson C., Cundy T., et al. Ultrasound imaging as the first line of investigation to diagnose intestinal malrotation in children: safety and efficacy // *Journal of Pediatric Surgery*. 2021. Vol. 56, N 12. P. 2224–2228. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.009
8. Yousefzadeh D.K., Kang L., Tessicini L. Assessment of retromesenteric position of the third portion of the duodenum: an US feasibility study in 33 newborns // *Pediatric radiology*. 2010. Vol. 40, N 9. P. 1476–1484. doi: 10.1007/s00247-010-1709-4
9. Тошматов Х.З., Эргашев Б.Б., Ажиматов Х.Т., Тошбоев Ш.О. Современные методы диагностики мальротации кишечника в педиатрической хирургии // *Новый день в медицине*. 2020. № 1 (29). P. 413–416. EDN: AATEIY
10. Strouse P.J. Ultrasound for malrotation and volvulus: has the time come? // *Pediatric radiology*. 2021. Vol. 51, N 4. P. 503–505. doi: 10.1007/s00247-020-04919-3

## AUTHORS' INFO

**\*Kristina S. Anpilogova**, postgraduate student;  
address: 2, Akkuratova st., St. Petersburg, Russia, 197341;  
ORCID: 0000-0002-1128-1587; e-mail: kristina-anp@mail.ru

**Yana A. Filin**; ORCID: 0009-0009-0778-6396;  
e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Elena V. Polyakova**, MD, Ultrasound Diagnostic Physician;  
ORCID: 0009-0009-2359-6330; e-mail: polenav@mail.ru

**Anna A. Sukhotskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine),  
the Head of Pediatric Surgery Department;  
ORCID: 0000-0002-8734-2227;  
e-mail: sukhotskaya\_aa@almazovcentre.ru

## ОБ АВТОРАХ

**\*Кристина Сергеевна Анпилогова**, аспирант кафедры лучевой диагностики; адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-1128-1587;  
e-mail: kristina-anp@mail.ru

**Яна Альбертовна Филин**; ORCID: 0009-0009-0778-6396;  
e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Елена Владимировна Полякова**, врач ультразвуковой диагностики; ORCID: 0009-0009-2359-6330; e-mail: polenav@mail.ru

**Анна Андреевна Сухоцкая**, канд. мед. наук, доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей грудного возраста; ORCID: 0000-0002-8734-2227;  
e-mail: sukhotskaya\_aa@almazovcentre.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS' INFO

**Konstantin I. Sebelev**, MD, Dr. Sci. (Medicine),  
Professor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging  
with Clinic at the Institute of Medical Education Department;  
ORCID: 0000-0003-0075-7807; e-mail: ki\_sebelev@list.ru

**Gennady E. Trufanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
ResearcherID: ABE-3366-2020; e-mail: trufanovge@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Константин Иванович Себелев**, докт. мед. наук, профессор  
кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации  
с клиникой Института медицинского образования;  
ORCID: 0000-0003-0075-7807; e-mail: ki\_sebelev@list.ru

**Геннадий Евгеньевич Труфанов**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
ResearcherID: ABE-3366-2020; e-mail: trufanovge@mail.ru



УДК 616.073.756.8:613.79

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

# Функциональное исследование головного мозга на основе проведения магнитно-резонансной томографии у пациентов с инсомническими расстройствами

А.А. Боршевецкая, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов, Ю.В. Свириев, В.В. Амелина, К.И. Себелев, Я.А. Филин, Д.А. Береговский

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Инсомния оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Несмотря на прогресс в понимании патофизиологических механизмов инсомнии, возможности объективной ее диагностики остаются недостаточно изученными. Настоящее исследование может внести вклад в понимание нейронных механизмов инсомнии, способствовать разработке новых методов диагностики и лечения, а также персонализировать терапевтические подходы для улучшения качества жизни пациентов с инсомническими расстройствами.

**Цель** — оценка изменения коннектома головного мозга у пациентов с психофизиологической и парадоксальной инсомнией путем выполнения функциональной магнитно-резонансной томографии.

**Материалы и методы.** Всего обследован 31 пациент, обратившийся на прием сомнолога в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, с диагностированной хронической инсомнией. Всем пациентам проводилось полисомнографическое исследование с использованием аппаратов Embla N 7000 (Natus, США) и SOMNO HD (SOMNOmedics, Германия) в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5. Также всем участникам исследования проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на томографах с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл в двух временных точках. Статистический анализ данных МРТ проводился с применением пакетов MathLab 2023a, CONN v22.a.

**Результаты.** Исследование демонстрирует возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в получении данных о функциональных связях головного мозга при инсомнии. Обнаруженные изменения в активности различных областей головного мозга, косвенно или напрямую участвующих в регуляции сна и бодрствования, согласуются с наиболее распространенными патогенетическими моделями инсомнии, в частности с теорией гиперактивации и моделью реактивности сна к стрессу.

**Заключение.** Результаты исследования подчеркивают актуальность изучения функциональных изменений головного мозга при инсомнии, открывая новые возможности для более точной диагностики и разработки персонализированных методов лечения.

**Ключевые слова:** функциональная МРТ в состоянии покоя; функциональная МРТ; инсомния; коннектом; функциональные связи головного мозга; нарушения сна; полисомнография.

## Как цитировать

Боршевецкая А.А., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е., Свириев Ю.В., Амелина В.В., Себелев К.И., Филин Я.А., Береговский Д.А. Функциональное исследование головного мозга на основе проведения магнитно-резонансной томографии у пациентов с инсомническими расстройствами // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

# Functional study of the brain based on magnetic resonance imaging in patients with insomnia disorders

Anastasia A. Borshevetskaya, Aleksandr Yu. Efimtsev, Gennadiy E. Trufanov, Yuriy V. Sviryaev, Valeria V. Amelina, Konstantin I. Sebelev, Yana A. Filin, Daniil A. Beregovskii

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Insomnia has a significant impact on the quality of life of patients. Despite the progress in understanding the pathophysiological mechanisms of insomnia, the possibilities of its objective diagnosis remain insufficiently studied. This study can contribute to understanding the neural mechanisms of insomnia, contribute to the development of new diagnostic and treatment methods, and personalize therapeutic approaches to improve the quality of life of patients with insomnia disorders.

**AIM:** to evaluate changes in the brain connectome in patients with psychophysiological and paradoxical insomnia by performing functional magnetic resonance imaging.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 31 patients were examined who applied for a somnologist appointment at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation with diagnosed chronic insomnia. All patients underwent polysomnographic examination using Embla N 7000 (Natus, USA) and SOMNO HD (SOMNOmedics, Germany) for one night with an assessment of the main characteristics of sleep according to the rules of AASM 2.5. Also, all study participants underwent magnetic resonance imaging of the brain on tomographs with a magnetic field induction force of 3.0 Tl at two time points. Statistical analysis of MRI data was performed using MathLab 2023a, CONN v22.a packages. Descriptive statistics, the Kolmogorov–Smirnov criterion were used for processing materials, depending on the characteristics of the data, the Mann–Whitney *U*-criterion and Pearson Chi-squared were used to analyze demographic data.

**DISCUSSION:** The study demonstrates the possibilities of functional magnetic resonance imaging in obtaining data on the functional connections of the brain in insomnia. The detected changes in the activity of various brain regions indirectly or directly involved in the regulation of sleep and wakefulness are consistent with the most common pathogenetic models of insomnia, in particular with the theory of hyperactivation and the model of sleep reactivity to stress.

**CONCLUSION:** The results of the study emphasize the relevance of studying functional changes in the brain in insomnia, opening up new opportunities for more accurate diagnosis and the development of personalized treatment methods.

**Keywords:** resting-state functional MRI; functional MRI; fMRI insomnia; connectome; functional brain connections; sleep disorders; polysomnography.

## To cite this article

Borshevetskaya AA, Efimtsev AY, Trufanov GE, Sviryaev YuV, Amelina VV, Sebelev KI, Filin YaA, Beregovskii DA. Functional study of the brain based on magnetic resonance imaging in patients with insomnia disorders. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

Received: 06.07.2024

Accepted: 31.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

# 基于磁共振成像的失眠症患者大脑功能研究

Anastasia A. Borshevetskaya, Aleksandr Yu. Efimtsev, Gennadiy E. Trufanov, Yuriy V. Sviryaev, Valeria V. Amelina, Konstantin I. Sebelev, Yana A. Filin, Daniil A. Beregovskii

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## 摘要

**论证。**失眠对患者的生活质量有很大影响。尽管在理解失眠的病理生理机制方面取得了进展，但客观诊断失眠的可能性仍未得到充分研究。本研究可能有助于了解失眠症的神经机制，促进开发新的诊断和治疗方法，并使治疗方法个性化，从而改善失眠症患者的生活质量。

**研究目的。**通过功能性磁共振成像评估心理生理学失眠症和矛盾性失眠症患者大脑连接体的变化。

**材料和方法。**共有31名患者接受了检查，他们在Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia 机构求诊，被诊断为慢性失眠。所有患者均使用 Embla N 7000（美国Natus公司）和 SOMNO HD（德国 SOMNOmedics 公司）设备进行了一夜多导睡眠图检查，并根据AASM 2.5规则评估了主要睡眠特征。此外，还在两个时间点使用磁场感应强度为 3.0 特斯拉的断层扫描仪对所有研究参与者的脑部进行了磁共振成像（MRI）检查。磁共振成像数据的统计分析使用 MathLab 2023a、CONN v22.a 软件包进行。

**讨论。**这项研究证明了功能性核磁共振成像在获取失眠症患者大脑功能连接数据方面的潜力。所检测到的间接或直接参与睡眠和觉醒调节的各个脑区的活动变化与最常见的失眠症致病模型，特别是过度激活理论和睡眠应激反应模型相一致。

**结论。**研究结果凸显了研究失眠症大脑功能变化的现实意义，为更准确地诊断和开发个性化治疗方法提供了新的可能性。

**关键词：**静息态功能磁共振成像；功能性核磁共振成像；失眠；连接体；大脑功能连接；睡眠障碍；多导睡眠图。

## To cite this article

Borshevetskaya AA, Efimtsev AY, Trufanov GE, Sviryaev YV, Amelina VV, Sebelev KI, Filin YA, Beregovskii DA. 基于磁共振成像的失眠症患者大脑功能研究. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634084>

Received: 06.07.2024

Accepted: 31.07.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время инсомнию чаще рассматривают как самостоятельное заболевание, коморбидное другим. В международной классификации расстройств сна (МКРС-3) выделяют три клинические формы инсомнии [1]:

1. Хроническая инсомния (длительность более 3 месяцев).

2. Острая инсомния (длительность менее 3 месяцев).

3. Инсомния неуточненная (временный диагноз).

Выделяют 8 клинических форм хронической инсомнии [2]:

- психофизиологическая,
- идиопатическая,
- парадоксальная,
- инсомния при нарушении гигиены сна,
- детская поведенческая инсомния,
- инсомния при психических расстройствах,
- инсомния при болезнях внутренних органов,
- инсомния при приеме лекарственных или других препаратов.

Нарушения сна могут являться причиной развития сосудистой катастрофы [3], а также плохим прогностическим фактором после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Доказано негативное влияние инсомнии на общее качество жизни человека. Так, в опубликованном в 2014 г. исследовании 54 тысяч человек на протяжении 15 лет утверждается, что инсомния в 2,8 раз повышает риск возникновения дорожно-транспортных происшествий и других травм, связанных с недосыпом [4].

Наличие расстройств сна затрудняет лечение основного заболевания, поэтому крайне важно своевременно выявить и скорректировать эти нарушения, в связи с чем необходимо совершенствовать диагностические алгоритмы и методики нейровизуализации у пациентов данной группы [5].

Ключевую роль в диагностике нарушений сна играет полисомнография (ПСГ) [6, 7]. Исследование заключается в регистрации электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной электромиограммы, потока воздуха, сатурации кислорода, дыхательных усилий и электрокардиограммы или подсчета частоты сердечных сокращений.

В клинической практике для постановки диагноза инсомнии достаточно жалоб и данных дневника сна. ПСГ проводят для исключения других нарушений сна, а также с целью диагностического поиска функциональных отклонений головного мозга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в контексте диагностики нарушений сна применяется для визуализации возможных органических и нейродегенеративных состояний, которые могут являться как причиной, так и возможными осложнениями хронической инсомнии [3]. При этом с помощью последовательностей (BOLD, T2\*) возможно исследовать функциональную

активность различных областей головного мозга в состоянии покоя и при различных парадигмах. При активации группы нейронов отмечается повышение метаболической активности, в результате которой диамагнитный оксигемоглобин трансформируется в парамагнитный дезоксигемоглобин [8]. Кроме того, увеличиваются область мозгового кровотока и объем церебральной крови без увеличения скорости потребления кислорода. Когда оксигенированная кровь поступает в место повышенной активности, метаболизированный дезоксигемоглобин вымывается и локальная концентрация гемоглобина в венах и капиллярах выражено увеличивается. Это, в свою очередь, приводит к значительному увеличению локального градиентного эхо, которое длится в течение нескольких секунд и на изображениях отображается как гиперинтенсивный сигнал, чувствительный по T2\* — косвенный МР-признак нейрональной активации [9].

Для оценки получаемых изображений применяется специализированное программное обеспечение (ПО) на базе MatLab (Conn toolbox), FSL, позволяющее совмещать полученные функциональные данные с анатомическим субстратом, анализировать индивидуальные особенности, а также выделять статистически значимые результаты в исследуемой группе пациентов [10, 11].

Диагностическая информация, полученная в ходе исследования, объективно отражает состояние функциональной связности отделов головного мозга и может использоваться в качестве динамической оценки результатов медикаментозного и нейрохирургического лечения.

Однако в настоящее время функциональная МРТ (фМРТ) не получила широкого клинического применения, хотя успешно используется в ведущих зарубежных неврологических и нейрохирургических клиниках, а также в научных исследованиях, изучающих мозговую деятельность [10, 12–13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включен 31 пациент в возрасте от 20 до 65 лет, обратившийся на прием сомнолога в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Все пациенты проконсультированы врачом-сомнологом с проведением тестирования по шкалам, после была выполнена ПСГ, по результатам которой участники распределены на 3 группы:

- группа 1: пациенты с хронической инсомнией, подтвержденной по данным ПСГ — 25 человек (45,45 %);
- группа 2: пациенты с хронической инсомнией, без патологических изменений по данным ПСГ (парадоксальная инсомния) — 6 человек (10,91 %);
- группа 3: здоровые добровольцы — 24 человека (43,64 %).

Критериями включения в группы хронической инсомнии (1 и 2) были подписанное информированное согласие, жалобы на нарушение засыпания, поддержания сна,

ночные и/или ранние пробуждения три и более раз в неделю на протяжении трех и более месяцев, нарушающие дневное самочувствие.

В исследование не были включены пациенты со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, онкологическими заболеваниями, противопоказаниями к проведению МРТ, а также пациенты, принимающие психотропные препараты.

В контрольную группу ( $n = 24$ ) вошли пациенты без жалоб на нарушения засыпания и поддержание сна, при отсутствии критериев невключения в исследование (наличие тяжелых психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; наличие выраженных когнитивных расстройств, препятствующих участию в исследовании и соблюдению всех процедур; наличие тяжелых соматических заболеваний — онкологических, соматических заболеваний в стадии декомпенсации или терминальной стадии, препятствующих участию в исследовании).

Всем пациентам проведено комплексное МР-исследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России на томографе с силой индукции магнитного поля 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы Head Coil, включающее:

- традиционную МРТ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (T1-, T2-, TIRM, MPRAGE — Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes — градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором для совмещения данных фМРТ с анатомическими структурами головного мозга);
- функциональную МРТ в состоянии покоя (импульсная последовательность BOLD — Blood Oxygen Level Dependent) для оценки изменений рабочих сетей головного мозга, объема участков активации, положительно или отрицательно связанных с выбранной зоной.

Параметры импульсных последовательностей традиционной и функциональной МРТ представлены в таблице.

Протокол фМРТ в состоянии покоя выполняли в двух временных точках: вечером перед сном и утром после пробуждения.

Постпроцессинг полученных МР-данных выполнялся на ПО Conn v.22.a на базе MatLab. Для анализа данных использовались программы Jamovi и MatLab 2022a.

Для обработки материалов применялись следующие математико-статистические процедуры: описательная статистика (минимум, максимум, медиана), критерий Колмогорова–Смирнова для оценки нормальности распределения показателей, в зависимости от характеристик данных (шкала переменной, количество значений и нормальность распределения) использовались  $U$ -критерий Манна–Уитни и хи-квадрат Пирсона для анализа демографических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При статистическом групповом анализе данных фМРТ в покое в двух временных точках у пациентов с хронической инсомнией, подтвержденной по данным ПСГ, по сравнению с пациентами контрольной группы получены следующие данные (рис. 1–4):

### 1. Усиление функциональной связности (ФС):

- между дополнительной моторной корой и угловой извилиной справа;
- миндалиной и парамедианной долей левой гемисферы мозжечка.

Ключевые функции, контролируемые данными областями, включают согласование сигналов вестибулярного аппарата, вегетативные реакции, асинхронные движения левой верхней и нижней конечности.

### 2. Ослабление ФС:

- между ростральной частью префронтальной коры и надкраевой извилиной справа;
- внутришпорной корой слева и передней частью левой островковой доли;
- надкраевой извилиной справа и левым отделом таламуса;
- медиальной префронтальной корой слева и латеральной затылочной корой;
- корой поясной и левой клиновидной извилины.

Ключевые функции областей с ослабленной связностью включают сложное когнитивное поведение, ощущение схемы тела, регистрацию движений зрительными анализаторами.

В утренней контрольной точке ФС у пациентов с хронической инсомнией, подтвержденной по данным ПСГ,

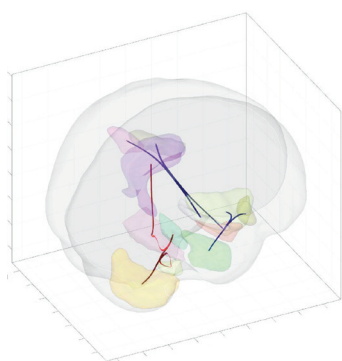
**Таблица.** Параметры применяемых импульсных последовательностей при выполнении структурной и функциональной МРТ

**Table.** Acquisition parameters applied for structural and resting-state functional MRI

| Тип последовательности, плоскость | Толщина среза, мм | Размер вокселя, мм <sup>3</sup> | TR, мс | TE, мс |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------|--------|
| T2 tse, tra                       | 5                 | 0,7 × 0,7 × 5,0                 | 4000   | 113    |
| T2 TIRM, tra                      | 5                 | 0,7 × 0,7 × 5,0                 | 7000   | 93     |
| T2 tra, cor                       | 4                 | 0,7 × 0,7 × 3,5                 | 5500   | 90     |
| T1 tse, tra                       | 4                 | 1,0 × 1,0 × 1,2                 | 2800   | 2,46   |
| T1 MPRAGE, sag iso                | 1                 | 1,0 × 1,0 × 1,2                 | 2300   | 2,83   |
| BOLD, tra                         | 4                 | 1,7 × 1,7 × 1,7                 | 3000   | 45     |

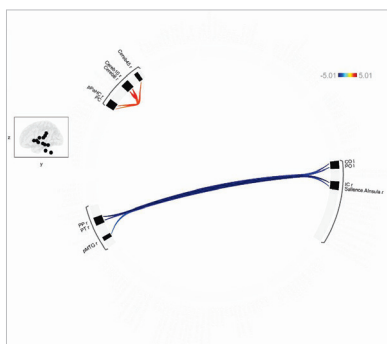
Примечание. TR — время повторения, TE — время эхо.





**Рис. 1.** Функциональные связи головного мозга у пациентов с хронической инсомнией, в сравнении с данными здоровых добровольцев. Вечерняя контрольная точка. Синим отмечены связи, демонстрирующие ослабление ФС, красным — усиленную ФС

**Fig. 1.** Functional connections in chronic insomnia group, compared to control group data. Evening control point. Blue lines demonstrate weaker functional connectivity, the red ones show stronger connectivity



**Рис. 3.** Схема функциональных связей головного мозга у пациентов с хронической инсомнией в сравнении с данными здоровых добровольцев. Утренняя контрольная точка. Синим отмечены связи, демонстрирующие ослабление ФС, красным — усиление ФС

**Fig. 3.** Functional connections in chronic insomnia group, compared to control group data. Morning control point. Blue lines demonstrate weaker functional connectivity, the red ones show stronger connectivity

по сравнению с пациентами контрольной группы отмечались следующие особенности (рис. 3–4):

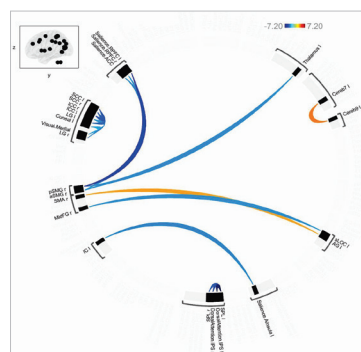
#### 1. Усиление ФС:

- между зоной Брока, 8-м и 10-м полями Бродмана;
- правой парагиппокампальной извилиной и зоной Брока.

Ключевые функции, осуществляемые зонами усиленной коннективности: обработка данных слуховых анализаторов, прямых зрительных сигналов, управление автореферентными и социально-когнитивными функциями, дискриминационная чувствительность.

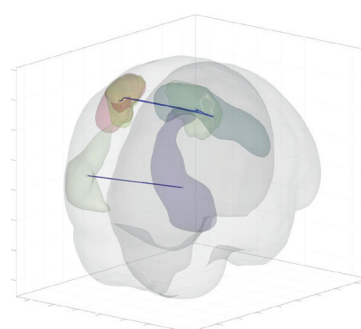
#### 2. При этом определялось ослабление функциональной коннективности:

- между отделами височной извилины справа и передней правой островковой коры;
- сетью покоя (передняя часть левой островковой доли) и медиальным отделом височной извилины справа;



**Рис. 2.** Схема функциональных связей головного мозга у пациентов с хронической инсомнией в сравнении с данными здоровых добровольцев. Вечерняя контрольная точка. Синим отмечены связи, демонстрирующие ослабление ФС, оранжевым — усиленную ФС

**Fig. 2.** Functional connections in chronic insomnia group, compared to control group data. Evening control point. Blue lines demonstrate weaker functional connectivity, the orange ones show stronger connectivity



**Рис. 4.** Функциональные связи головного мозга у пациентов с хронической инсомнией в сравнении с данными здоровых добровольцев. Утренняя контрольная точка. Синим отмечены связи, демонстрирующие ослабление ФС

**Fig. 4.** Functional connections in chronic insomnia group, compared to control group data. Morning control point. Blue lines demonstrate weaker functional connectivity

- задним отделом средней височной извилины и оперкулярными отделами нижней лобной извилины.

Ключевые функции сетей с ослаблением ФС: обработка данных слуховых анализаторов, прямых зрительных сигналов, управление автореферентными и социально-когнитивными функциями, дискриминационная чувствительность.

У пациентов с парадоксальной инсомнией в утренней контрольной точке отмечалось усиление ФС вторичной сенсомоторной коры (левая височная извилина, клиновидная кора с обеих сторон), которая осуществляет обработку вторичных зрительных и слуховых сигналов и анализ их значения (рис. 5).

При этом ослаблена ФС сетей покоя (вентральной части левой островковой доли), участвующих в управлении автореферентными и социально-когнитивными



извилиной, а также между правым и левым отделами фронтотемпоральной коры и верхней лобной извилиной.

Ключевые функции областей с усиленными функциональными связями: обработка сенсорных (зрительных, слуховых и вкусовых) сигналов, запоминание, двигательные реакции, семантическая и социально-эмоциональная обработка, функционирование кратковременной памяти и реализация ряда когнитивных исполнительных функций.

По сравнению с контрольной группой выявленные изменения имели статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Обнаруженные изменения в активности различных мозговых областей, косвенно или напрямую участвующих в регуляции сна и бодрствования, представляют практический интерес с точки зрения дифференциальной диагностики клинических форм хронической инсомнии. Дальнейшее исследование патогенетических механизмов требует воспроизведения с большей выборкой пациентов с целью совершенствования методов терапии инсомнических расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует возможности фМРТ в получении данных о функциональных связях головного мозга при инсомнии. Так, в группе пациентов с хронической инсомнией в вечернее время отмечалось усиление функциональных связей преимущественно моторной коры и вербальных анализаторов. При этом ослабление связности было более выражено в сенсорных системах (слуховая кора, волокна зрительного пути), что частично согласуется с теорией гиперактивации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 2. С. 75–82. EDN: CCDHJH doi: 10.26442/20751753.2020.2.200101
2. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния // *Медицинский совет*. 2017. № 5. С. 52–58. EDN: XUYAWZ doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58
3. Баймуханов А.М., Булавина И.А., Петрова Г.А., и др. Апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Лечебное дело*. 2022. № 2. С. 132–136. EDN: VTGDHZ doi: 10.24412/2071-5315-2022-12817
4. Laugsand L.E., Strand L.B., Vatten L.J., et al. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries—the HUNT Study // *Sleep*. 2014. Vol. 37, N 11. P. 1777–1786. doi: 10.5665/sleep.4170
5. Полуэктов М.Г., Акарачкова Е.С., Довгань Е.В., и др. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023. Т. 123, № 5–2. С. 49–57. EDN: EVPUSF doi: 10.17116/jnevro202312305249
6. Rundo J.V., Downey R. 3<sup>rd</sup>. Polysomnography // *Handbook of Clinical Neurology*. 2019. Vol. 160. P. 381–392. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4

В то же время выраженное ослабление областей, вовлеченных в сложное социально-когнитивное поведение в утренние часы, может коррелировать с избыточной дневной сонливостью у пациентов с хронической инсомнией.

В группе пациентов с хронической инсомнией, не подтвержденной по данным ПСГ, также отмечалось усиление связности сенсорных систем, наиболее усиленных от зрительной, поясной коры и извилины Гешля. Однако, в отличие от пациентов первой группы, дополнительно выявлено ослабление функциональной связности отделов коры, участвующей в консолидации и функционировании памяти.

Результаты исследования подчеркивают актуальность изучения функциональных изменений головного мозга при инсомнии, открывая новые возможности для более точной диагностики и разработки персонализированных методов лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Финансирование.** Финансирование работы не проводилось.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобренной этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», выписка № 0310-22 из протокола заседания ЛЭК № 10-22 от 03.10.2022.

7. Сурикова Н.А., Глухова А.С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы // *CardioСоматика*. 2023. Т. 14, № 1. С. 67–76. EDN: MTMATB doi: 10.17816/CS321374
8. Kim S.G., Bandettini P.A. Principles of BOLD Functional MRI. In: Faro S.H., Mohamed F.B., Law M., Ulmer J.L. *Functional Neuro-radiology: Principles and Clinical Applications*. 2012. P. 293–303. doi: 10.1007/978-1-4419-0345-7\_16
9. Kim T., Masamoto K., Hendrich K., Kim S.G. Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change: implication for BOLD fMRI // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2007. Vol. 27, N 6. P. 1235–1247. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600429
10. Eklund A., Nichols T., Andersson M., Knutsson H. Empirically investigating the statistical validity of SPM, FSL and AFNI for single subject fMRI analysis. In: 2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). Brooklyn, NY, USA, 2015. P. 1376–1380. doi: 10.1109/ISBI.2015.7164132
11. Zang Z.X., Yan C.G., Dong Z.Y., et al. Granger causality analysis implementation on MATLAB: A graphic user interface toolkit for fMRI data processing // *Journal of Neuroscience Methods*. 2012. Vol. 203, Issue 2. P. 418–426. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.10.006

12. Зигмантович А.С., Шарова Е.В., Копачка М. М. и др. Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение) // Общая реаниматология. 2022. Т. 18, № 2. С. 53–64. EDN: INDIYM doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-53-64

## REFERENCES

1. Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia: origins, treatment and clinical vignettes. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):75–82. (In Russ.) EDN: CCDHJH doi: 10.26442/20751753.2020.2.200101
2. Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. *Medical Council*. 2017;(S):52–58. (In Russ.) EDN: XUYAWZ doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58
3. Baymukanov AM, Bulavina IA, Petrova GA, et al. Sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Lechebnoye delo*. 2022;(2):132–136. (In Russ.) EDN: VTGDHZ doi: 10.24412/2071-5315-2022-12817
4. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, et al. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries—the HUNT Study. *Sleep*. 2014;37(11):1777–1786. doi: 10.5665/sleep.4170
5. Poluektov MG, Akarachkova ES, Dovgan EV, et al. Management of patients with insomnia and polymorbidity: expert consensus. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2023;123(5–2):49–57. (In Russ.) EDN: EVPUSF doi: 10.17116/jnevro202312305249
6. Rundo JV, Downey R3<sup>rd</sup>. Polysomnography. *Handbook of Clinical Neurology Volume*. 2019;160:381–392. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4
7. Surikova NA, Glukhova AS. Obstructive sleep apnea syndrome: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(1):67–76. (In Russ.) EDN: MTMATB doi: 10.17816/CS321374
8. Kim SG, Bandettini PA. Principles of BOLD Functional MRI. In: Faro SH, Mohamed FB, Law M, Ulmer JL. *Functional Neuro-*

13. Etindele Sosso F.A. Measuring sleep health disparities with polysomnography: a systematic review of preliminary findings // *Clocks & Sleep*. 2022. Vol. 4, N 1. P. 80–87. doi: 10.3390/clockssleep4010009

- radiology: Principles and Clinical Applications. 2012. P. 293–303. doi: 10.1007/978-1-4419-0345-7\_16
9. Kim T, Masamoto K, Hendrich K, Kim S-G. Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change: implication for BOLD fMRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(6):1235–1247. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600429
10. Eklund A, Nichols T, Andersson M, Knutsson H. Empirically investigating the statistical validity of SPM, FSL and AFNI for single subject fMRI analysis. In: *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. Brooklyn, NY, USA; 2015. P. 1376–1380. doi: 10.1109/ISBI.2015.7164132
11. Zang ZX, Yan CG, Dong ZY, et al. Granger causality analysis implementation on MATLAB: A graphic user interface toolkit for fMRI data processing. *Journal of Neuroscience Methods*. 2012;203(2):418–426. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.10.006
12. Zigmantovich AS, Sharova EV, Kopachka MM, et al. Changes in resting fMRI networks in patients with severe traumatic brain injury during therapeutic rhythmic transcranial magnetic stimulation (case report). *Obshchaya reanimatologiya*. 2022;18(2):53–64. (In Russ.) EDN: INDIYM doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-53-64
13. Etindele Sosso FA. Measuring sleep health disparities with polysomnography: a systematic review of preliminary findings. *Clocks & Sleep*. 2022;4(1):80–87. doi: 10.3390/clockssleep4010009

## ОБ АВТОРАХ

\*Анастасия Александровна Боршевецкая; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0003-0613-7385; e-mail: borshevetskaya@yandex.ru

Александр Юрьевич Ефимцев, докт. мед. наук, доцент кафедры; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168; e-mail: atralf@mail.ru

Геннадий Евгеньевич Труфанов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

Юрий Владимирович Свиричев, докт. мед. наук; ORCID: 0000-0002-3170-0451; e-mail: yusvyv@yandex.ru

Валерия Всеволодовна Амелина, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.kemstach@icloud.com

Константин Иванович Себедев, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-0075-7807; e-mail: ki\_sebelev@list.ru

Яна Альбертовна Филин; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin\_yana@mail.ru

Даниил Андреевич Береговский; ORCID: 0009-0008-7964-7857; e-mail: bereg.daniil96@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\*Anastasia A. Borshevetskaya; address: 2 Akkuratova Street, Saint Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0003-0613-7385; e-mail: borshevetskaya@yandex.ru

Alexander Yu. Efimtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168; e-mail: atralf@mail.ru

Gennady E. Trufanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

Yurii V. Sviryaev, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-3170-0451; e-mail: yusvyv@yandex.ru

Valeria V. Amelina, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.kemstach@icloud.com

Konstantin I. Sebelev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-0075-7807; e-mail: ki\_sebelev@list.ru

Yana A. Filin; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin\_yana@mail.ru

Daniil A. Beregovskii; ORCID: 0009-0008-7964-7857; e-mail: bereg.daniil96@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



УДК 616-073.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

# Изменения сенсорных регионов головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя

Ю.П. Коптева<sup>1, 2</sup>, С.Д. Пономарева<sup>1</sup>, А.С. Агафьина<sup>1</sup>, Я.А. Филин<sup>3</sup>, Г.Е. Труфанов<sup>3</sup>, С.Г. Щербак<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Рассеянный склероз — одна из главных причин нетравматической инвалидизации молодых пациентов. Углубленное понимание процессов нейропластичности, лежащей в основе реабилитационных мероприятий, позволит обеспечить полноценное и эффективное восстановление пациентов с данным заболеванием.

**Цель исследования** — оценка изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование было включено 20 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза (EDSS 1,5–6,5) в стадии ремиссии. Все больные проходили комплексную стационарную нейрореабилитацию на протяжении пяти недель в объеме, соответствующем индивидуальным реабилитационным потребностям. Для оценки изменений коннектома проведена функциональная магнитно-резонансная томография в покое (фМРТп) в трех точках: до начала реабилитации, сразу после ее окончания и через месяц после выписки из стационара. Статистический анализ проводился с использованием программы CONN 7 (на базе MathLab). Клинико-неврологический осмотр включал обследование с применением функциональных тестов, прохождение опросников, определение баллов по шкале EDSS до и после реабилитации.

**Результаты.** Всего обследовано 20 пациентов, из них 13 — в трех контрольных точках. По данным фМРТп были выявлены кластеры ослабления коннективности между левой парагиппокампальной извилиной и латеральной корой правой затылочной доли и правой парагиппокампальной извилиной и предклиньем ( $p$ -FWE,  $p$ -FDR размера и массы кластера  $<0,05$ ). Определены кластеры усиления коннективности:

- между левой нижней височной извилиной и латеральной затылочной корой левой гемисферы;
- левой средней височной извилиной и правым лобным полем;
- полюсом левой височной доли и латеральной корой левой гемисферы ( $p$ -FWE,  $p$ -FDR размера и массы кластера  $<0,05$ ).

Другие кластеры достаточного объема демонстрировали пограничную статистическую значимость (отдельные значения скорректированных  $p$  размера и массы кластера превышали 0,05).

**Заключение.** Выявленные изменения свидетельствуют о функциональной реорганизации структур головного мозга, ответственных за восприятие сложной зрительной информации, работу систем исполнительного контроля, а также осуществление памяти и последовательного планирования действий.

**Ключевые слова:** коннектом; МРТ; нейровизуализация; нейрореабилитация; рассеянный склероз; реабилитация; сети покоя; функциональная МРТ.

## Как цитировать

Коптева Ю.П., Пономарева С.Д., Агафьина А.С., Филин Я.А., Труфанов Г.Е., Щербак С.Г. Изменения сенсорных регионов головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

# Changes in the sensory regions of the brain in patients with multiple sclerosis after complex neurorehabilitation according to resting functional magnetic resonance imaging

Yuliya P. Kopteva<sup>1, 2</sup>, Svetlana D. Ponomareva<sup>1</sup>, Alina S. Agafina<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>3</sup>,  
Gennadiy E. Trufanov<sup>3</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital N 40 of the Resort District of St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Multiple sclerosis is the one of leading causes of non-traumatic disability in young adult patients. An in-depth understanding of the processes of neuroplasticity underlying rehabilitation measures will ensure full and effective recovery of patients with this disease.

**AIM:** To evaluate changes in the brain connectome in patients with multiple sclerosis in response to complex rehabilitation.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective cohort study included 20 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (EDSS 1.5–6.5) in remission. All patients underwent comprehensive inpatient neurorehabilitation in a volume corresponding to individual rehabilitation needs for 5 weeks. To assess changes in the connectome, resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was performed at three points: before the start of rehabilitation, immediately after its completion, and one month after discharge from the hospital. Statistical analysis is carried out using the CONN 7 (based on MathLab). Clinical neurological examination included examination using functional tests, passing questionnaires, and determining scores on the EDSS scale before and after rehabilitation.

**RESULTS:** A total of 20 patients were examined, 13 of them at three control points. According to rs-fMRI data, clusters of decreased connectivity were identified between the left parahippocampal gyrus and the lateral cortex of the right occipital lobe, and between the right parahippocampal gyrus and the precuneus (p-FWE, p-FDR of cluster size and mass <0.05). Clusters of increased connectivity were determined between the left inferior temporal gyrus and the lateral occipital cortex of the left hemisphere, between the left middle temporal gyrus and the right frontal field, between the pole of the left temporal lobe and the lateral cortex of the left hemisphere (p-FWE, p-FDR of cluster size and mass <0.05). Other clusters of sufficient size demonstrated borderline statistical significance (individual adjusted p values for cluster size and mass exceeded 0.05).

**CONCLUSION:** The identified changes indicate a functional reorganization of brain structures responsible for the perception of complex visual information, the functioning of executive control systems, as well as the implementation of memory and sequential action planning.

**Keywords:** connectome; functional MRI; MRI; multiple sclerosis; neuroimaging; neurorehabilitation; rehabilitation; resting networks.

## To cite this article

Kopteva YuP, Ponomareva SD, Agafina AS, Filin YaA, Trufanov GE, Shcherbak SG. Changes in the sensory regions of the brain in patients with multiple sclerosis after complex neurorehabilitation according to resting functional magnetic resonance imaging. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Received: 09.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

# 根据静息功能磁共振成像数据分析多发性硬化症患者在接受综合神经康复治疗后大脑感觉区域的变化

Yuliya P. Kopteva<sup>1, 2</sup>, Svetlana D. Ponomareva<sup>1</sup>, Alina S. Agafina<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>3</sup>,  
Gennadiy E. Trufanov<sup>3</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital N 40 of the Resort District of St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## 摘要

**论证。**多发性硬化症是导致年轻患者非创伤性残疾的主要原因之一。深入了解康复措施背后的神经可塑性过程，将有助于该病患者全面、有效的康复。

**研究目的。**评估多发性硬化症患者大脑连接体在综合康复措施下的变化。

**材料和方法。**这项前瞻性队列研究纳入了20名缓解期复发缓解型多发性硬化症患者（EDSS 1.5–6.5）。所有患者都接受了为期五周的综合住院神经康复治疗，其数量与个人康复需求相对应。为了评估连接体的变化，在三个时间点进行了静态功能磁共振成像（fMRIp）：康复开始前、康复结束后和出院后一个月。统计分析使用 CONN 7 软件（基于 MathLab）进行。临床和神经病学检查包括使用功能测试的检查、通过问卷、确定康复前后的EDSS评分。

**结果。**共对 20 名患者进行了检查，其中包括三个对照点的 13 名患者。fMRIp 数据显示，左侧海马旁回和右侧枕叶外侧皮层之间以及右侧海马旁回和楔前皮层之间存在连接性减弱的簇群（p-FWE、簇群大小和质量的 p-FDR < 0.05）。确定了连接性增强的簇群：

- 左侧颞下回和左半球枕叶外侧皮层之间
- 左侧颞中回和右侧额叶之间
- 左侧额叶极点和左半球外侧皮层之间（p-FWE，簇群大小和质量的 p-FDR < 0.05）。

其他足够大的簇群显示出边缘统计学意义（簇群大小和质量的单个调整后 p 值超过 0.05）。

**结论。**检测到的变化表明大脑结构的功能重组，负责复杂视觉信息的感知、执行控制系统的工作以及记忆和顺序行动计划的实施。

**关键词：**连接体；磁共振成像；神经成像；神经康复；多发性硬化症；康复；静息网络；功能性磁共振成像。

## To cite this article

Kopteva YuP, Ponomareva SD, Agafina AS, Filin YaA, Trufanov GE, Shcherbak SG. 根据静息功能磁共振成像数据分析多发性硬化症患者在接受综合神经康复治疗后大脑感觉区域的变化. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Received: 09.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание, являющееся одной из ключевых причин хронической неврологической дисфункции у молодых пациентов [1]. Общемировая распространенность заболевания составляет около 2,3 млн случаев и продолжает неуклонно расти с преимущественным поражением населения европейской части Российской Федерации [2]. Этиология и патофизиология РС являются комплексными, с вероятным вовлечением факторов окружающей среды, инфекционного (в том числе вируса Эпштейна–Барр), генетического, нутриционного (в том числе дефицита витамина D) и эпигенетического компонентов, потенциально играющих роль в возникновении и прогрессировании патологического процесса [3].

Клиническое течение РС может проходить двумя основными путями: с наличием чередования рецидивов и периодов ремиссии или постепенной прогрессией, причем конкретные клинические проявления зависят в большей степени от возраста пациентов и степени их инвалидизации по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS), а не от типа течения рассеянного склероза. У пациентов с РС могут быть выявлены нарушения со стороны зрительной, сенсорной (наиболее распространенные), пирамидальной, мозжечковой, стволовой систем, функции тазовых органов, а также симптоматики со стороны больших полушарий [4].

Современные исследования демонстрируют, что реабилитационное лечение может улучшить функциональный статус больных РС и ограничить степень их функциональной дезадаптации, что делает реабилитацию важным компонентом восстановления повседневной жизнедеятельности [5]. Доказано влияние реабилитации не только на микроструктурную организацию головного мозга, но и на иммуномодуляцию, сердечно-сосудистый статус, нейромышечную функцию, амбулаторность и психоневрологический статус пациентов [6].

В основу нейрореабилитации заложена нейропластичность — свойство центральной нервной системы (ЦНС) адаптироваться и перестраиваться в ответ на воздействие окружающей среды, в том числе в результате травмы или повреждения [7]. Одной из ключевых методик, позволяющих оценить функциональные изменения головного мозга в режиме реального времени, является функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) [8].

Коннектом — совокупность всех функциональных сетей головного мозга, обеспечивающих непрерывную обработку информации, поступившей извне и от самого организма. За последние годы были выделены ключевые сети покоя головного мозга — структуры, иногда не имеющие прямой анатомической связи между компонентами, но с наличием функциональных взаимоотношений, выявленных на основе аналогичного динамического

кровоснабжения с применением импульсной последовательности BOLD [9]. Описаны следующие сети покоя головного мозга: сенсомоторная, сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), сеть определения значимости (СОЗ), сеть целевой активности, визуальная сеть, языковая сеть, лобно-теменная сеть.

В современной литературе описаны изменения коннектома головного мозга у пациентов с РС [10], предпринимались попытки оценить эффективность тех или иных терапевтических методик на основании данных фМРТ покоя [11], однако полученные результаты носят разнородный характер, преимущественно оценивалась глобальная коннективность головного мозга, а не влияние реабилитации на его отдельные функциональные регионы. Выявление общих закономерностей в нейропластичности у пациентов с РС в ответ на проведенное восстановительное лечение может способствовать не только углубленному теоретическому пониманию процессов функциональной трансформации головного мозга, но и выявлению потенциальных ключевых точек приложения реабилитации, что позволит обеспечить ее большую эффективность.

*Цель исследования* — оценка изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия путем проведения функциональной МРТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исследование являлось проспективным когортным по типу «случай – контроль». Объектом исследования были пациенты ( $N = 20$ ) с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (вне обострения) с выявленным моторным дефицитом от 1,5 до 6,5 баллов по шкале EDSS.

Всем пациентам до поступления проводилось комплексное обследование неврологом с применением основных функциональных тестов и персональных опросников.

Продолжительность стационарной реабилитации составила 5 недель. Каждый пациент получал около 200 восстановительных процедур согласно индивидуальному реабилитационному плану (с учетом потребностей и функциональных ограничений), в том числе с широким применением современного оборудования с системами биологической обратной связи.

Функциональную МРТ покоя (фМРТп) проводили в трех контрольных точках: до начала реабилитации, сразу после ее завершения (в течение трех дней), через месяц после выписки (25–35 дней).

Обсчет полученных результатов фМРТп и их статистический анализ проводился с использованием программного пакета CONN v.22\*.

\* <https://web.conn-toolbox.org/>

## Критерии соответствия

### Критерии включения:

- наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- возраст от 18 лет;
- наличие рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза вне обострения;
- балл EDSS 1,5–6,5.

### Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к проведению МРТ;
- другие причины структурных изменений головного мозга (объемные образования, сосудистые мальформации, наличие перенесенных оперативных вмешательств на головном мозге в анамнезе).

## Условия проведения

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района.

## Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования — 9 недель.

### Первый этап:

- прохождение комплексного неврологического осмотра;
- выполнение комплексной МРТ на томографе с индукцией магнитного поля 1,5Т Тл с применением специальной высокочастотной катушки для головы пациентам с РС до курса нейрореабилитации (первая временная точка) — структурная МРТ (T2-ВИ, T2-SPC, T1-MPRAGE) и фМРТп;

Второй этап: комплексная стационарная реабилитация продолжительностью 35 дней.

Третий этап: выполнение контрольной фМРТп после курса нейрореабилитации (вторая временная точка); проведение контрольного неврологического обследования.

Четвертый этап: проведение фМРТп через месяц после окончания реабилитации (третья временная точка).

## Описание медицинского вмешательства (исследования)

Характер и объем реабилитационных мероприятий определялись в индивидуальном порядке. Лечение включало в себя коррекцию сопутствующей патологии, влияющей на качество жизни пациентов.

К основным применяемым методикам относились занятия специальной лечебной гимнастикой, прохождение антиспастического массажа, занятия на специализированных тренажерах, водолечение, а также роботизированная механотерапия и упражнения на стабиллоплатформе с системой биологической обратной связи.

## Методы регистрации исходов

В перечень процедур, проводимых врачом-неврологом до и после прохождения стационарной реабилитации, входили следующие шкалы и опросники:

- шкала EDSS (Expand Disability Status Scale, в баллах);
- тест на 25 шагов (с результатом в секундах);
- тест на ходьбу в течение двух и шести минут (с дальностью в метрах);
- тест «встань и иди» (с результатом в секундах);
- тест четырех квадратов (с результатом в секундах);
- шкала равновесия Берга (в баллах);
- тест с девятью колышками на правую и на левую руку (в секундах);
- шкала MoCa (Монреальская когнитивная шкала, в баллах);
- тест MMSE (на деменцию, в баллах);
- тест символьно-цифрового кодирования (SDMT) (в баллах за 90 секунд);
- шкала MFIS (Модифицированная шкала влияния усталости, в баллах);
- шкала HADS (Шкала тревожности и депрессии, в баллах);
- опросник MSQOL-54 (индивидуальная оценка качества жизни).

Структурная и функциональная МРТ головного мозга проводилась на томографе с индукцией магнитного поля в 1,5 Тл. В стандартный протокол структурной МРТ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях включены следующие импульсные последовательности: T2-ВИ, TIRM-3D-ВИ, MPRAGE.

Параметры импульсной последовательности BOLD, применяемой для проведения фМРТп, представлены ниже (табл. 1).

Для стандартизации нахождения пациентов в условиях покоя все исследования проводились в утреннее время. Пациенты находились в состоянии неподвижного бодрствования с закрытыми глазами.

**Таблица 1.** Параметры импульсной последовательности фМРТп

**Table 1.** Parameters of the fMRI pulse sequence

| Время повторения (TR)     | 3500      | Матрица               | 64 × 64 |
|---------------------------|-----------|-----------------------|---------|
| Время эхо (TE)            | 50        | Толщина среза         | 5,0 мм  |
| Угол поворота спинов (FA) | 90        | Количество срезов     | 23      |
| Поле зрения (FOV)         | 220 × 220 | Количество повторений | 80      |

## Статистический анализ

Оценка данных, полученных при проведении фМРТ, а также их последующая статистическая обработка проводились с использованием программного пакета CONN v.22 на базе MathLab.

На этапе индивидуальных обчислений выстраивались карты на основе корреляции начальных значений (SBC), а также матрицы связанности регионов интереса (RRS), характеризующие паттерны функциональной связности между 164 независимыми функциональными регионами и зонами интереса, выделенными с применением атласа Гарвард-Оксфорд.

Сила функциональной связности отображалась с помощью преобразованных по Фишеру двумерных коэффициентов корреляции из взвешенной общей линейной модели, определяемой индивидуально для каждой пары начальных и целевых областей, с последующим моделированием их связи на сериях данных BOLD.

Индивидуальные сканы взвешивались по серии импульсов, которые характеризовали каждое персональное задание или экспериментальное состояние, связанное с каноническим гемодинамическим функциональным ответом, и корректировались.

Межгрупповой анализ проводился с использованием общей линейной модели. Для каждого отдельного вокселя определялась отдельная общая линейная модель: значения связности в данном вокселе на индивидуальном уровне принимались в качестве зависимых значений (один независимый образец на каждого субъекта и одно измерение на каждое экспериментальное состояние), а групповые или другие субъективные идентификаторы — в качестве независимых переменных.

Гипотезы на уровне вокселей оценивались с применением многомерной параметрической статистики со случайными эффектами для испытуемых и выборочной оценки ковариации по нескольким измерениям.

Выводы калькулировались на уровне отдельных кластеров (групп смежных вокселей) и основывались на параметрической статистике с применением гауссовской теории случайного поля. За пороговый уровень принимались значения  $p < 0,001$  на уровне вокселей и  $p\text{-FDR} < 0,005$

для размера кластера. В качестве непараметрической методики обсчета использовался анализ перестановки/рандомизации с применением 1000 случайных повторений остаточной рандомизации, пороговые значения составляли соответственно  $p < 0,05$  для  $p\text{-FDR}$  скорректированной массы кластера и  $p < 0,01$  для размера вокселя.

Для оценки межрегиональной связности (RRS) использовалась параметрическая одновариантная статистика с отображением связанности,  $p < 0,05$  для  $p\text{-FDR}$  скорректированных значений.

Для проверки гипотезы (наличие различий между состояниями до и после реабилитации на разных этапах) использовалась модель различия, где за «-1» принимается состояние до лечения, за «1» — состояние после реабилитации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлены статистически значимые (с  $p < 0,05$ , скорректированным по FWE и FDR для массы и размера кластера) кластеры ослабления связности между задним направлением левой парагиппокампальной извилины и верхним направлением латеральной коры правой затылочной доли (рис. 1), а также передним направлением правой парагиппокампальной извилины и предклиньем (рис. 2).

Статистически значимый кластер усиления связности выявлен между задним направлением левой нижней височной извилины и верхним направлением латеральной коры левой затылочной доли, а также между смежными отделами верхней левой теменной доли (рис. 3).

При этом также выявлены кластеры усиления связности между указанным регионом левой височной доли, а также между полюсом левой лобной доли и правой ножкой мозжечка, однако статистическая их достоверность оценивается как промежуточная — скорректированные  $p$ -значения по размеру или массе кластера превышают  $>0,05$  (при превышении всех четырех значений кластер оценивался как статистически недостоверный).



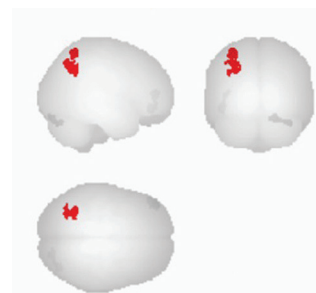
**Рис. 1.** Кластер ослабления связности, локализованный в правой затылочной доле

**Fig. 1.** Cluster of decreased connectivity, localized in the right occipital lobe



**Рис. 2.** Кластер ослабления связности, локализованный в предклинье

**Fig. 2.** Cluster of decreased connectivity, localized in the precuneus



**Рис. 3.** Кластер усиления связности, локализованный в левой теменно-затылочной области

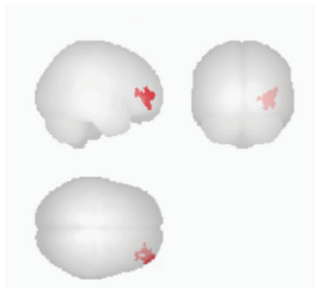
**Fig. 3.** Cluster of increased connectivity, localized in the left parietal and occipital lobes



Определялся кластер усиления коннективности между задним направлением средней левой височной извилины и полюсом правой лобной доли (рис. 4). При этом усиливалась связь между полюсом левой височной доли и нижним направлением латеральной коры левой затылочной доли, а также между прилежащими отделами височно-затылочной части левой средней височной

извилины (рис. 5). Дополнительный кластер усиления коннективности определялся между треугольной частью левой нижней лобной извилины и верхним направлением латеральной коры левой затылочной доли (рис. 6).

В сводной таблице 2 отображены наиболее крупные кластеры, выявленные при анализе результатов SBC-обсчета.



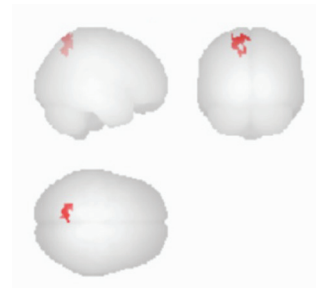
**Рис. 4.** Кластер усиления коннективности, локализованный в полюсе правой лобной доли

**Fig. 4.** Cluster of increased connectivity, localized in the right lobe pole



**Рис. 5.** Кластер усиления коннективности, локализованный в левой височно-затылочной области

**Fig. 5.** Cluster of increased connectivity, localized in the left temporal and occipital lobes



**Рис. 6.** Кластер усиления коннективности, локализованный в левой затылочной доле

**Fig. 6.** Cluster of increased connectivity, localized in the left occipital lobe

**Таблица 2.** Сводные результаты проведенного исследования

**Table 2.** Summary results of the study

| РОИ                                                                    | Кластер                                                                                                                             | Коннек-<br>тивность | Размер<br>кластера | Кластер<br>p-FWE | Кластер<br>p-FDR | Масса   | Массы<br>p-FWE | Массы<br>p-FDR |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|------------------|------------------|---------|----------------|----------------|
| Левая парагип-<br>покампальная<br>извилина, заднее<br>направление      | Латеральная кора правой<br>затылочной доли, верхнее<br>направление + предклинье                                                     | ↓                   | 549                | 0,013            | 0,013            | 7948,28 | 0,015          | 0,014          |
| Правая парагип-<br>покампальная<br>извилина, перед-<br>нее направление | Предклинье                                                                                                                          | ↓                   | 306                | 0,021            | 0,022            | 4210,70 | 0,023          | 0,024          |
| Левая нижняя<br>височная извилина,<br>заднее направление               | Латеральная кора левой затылоч-<br>ной доли, верхнее направление +<br>верхняя левая теменная доля                                   | ↑                   | 345                | 0,031            | 0,03             | 4474,38 | 0,033          | 0,027          |
| Левая нижняя<br>височная из-<br>вилина, заднее<br>направление          | Полюс левой лобной доли                                                                                                             | ↑                   | 219                | 0,1              | 0,06             | 3901,33 | 0,05           | 0,027          |
| Левая нижняя<br>височная из-<br>вилина, заднее<br>направление          | Правая ножка мозжечка                                                                                                               | ↑                   | 191                | 0,144            | 0,061            | 2858,89 | 0,104          | 0,042          |
| Левая средняя<br>височная из-<br>вилина, заднее<br>направление         | Полюс правой лобной доли                                                                                                            | ↑                   | 436                | 0,024            | 0,027            | 5894,19 | 0,021          | 0,0238         |
| Левая нижняя<br>лобная извилина,<br>треугольная часть                  | Латеральная кора левой затылоч-<br>ной доли, верхнее направление                                                                    | ↑                   | 311                | 0,051            | 0,054            | 4512,86 | 0,044          | 0,046          |
| Полюс левой<br>височной доли                                           | Латеральная кора левой затылоч-<br>ной доли, нижнее направление +<br>левая средняя височная изви-<br>лина, височно-затылочная часть | ↑                   | 354                | 0,044            | 0,040            | 5243,52 | 0,035          | 0,032          |

При проведении RRS-обсчета установлено усиление коннективности между верхними отделами сенсомоторной сети покоя и правой гемисферой мозжечка (9-й регион) ( $p$ -FDR 0,047) (рис. 7).

Выявленные изменения относятся к раннему постреабилитационному периоду. При оценке изменений в подгруппе, прошедшей все три контрольные точки ( $n = 13$ ), на данном этапе статистически значимых изменений при обсчете результатов в отсроченном постреабилитационном периоде выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Динамика по количеству баллов EDSS у пациентов отсутствовала.

В сводной таблице 3 представлен статистический анализ клинико-неврологических изменений, выявленных у пациентов после прохождения нейрореабилитации.

Из результатов клинико-неврологического осмотра следует, что у пациентов в среднем увеличивалась скорость и дальность ходьбы, восстанавливался баланс по данным тестов «встань и иди» и четырех квадратов, уменьшалось время прохождения теста на функцию правой руки (с увеличением времени для левой руки). Значимых изменений со стороны когнитивных функций не было, при этом, по данным индивидуальных

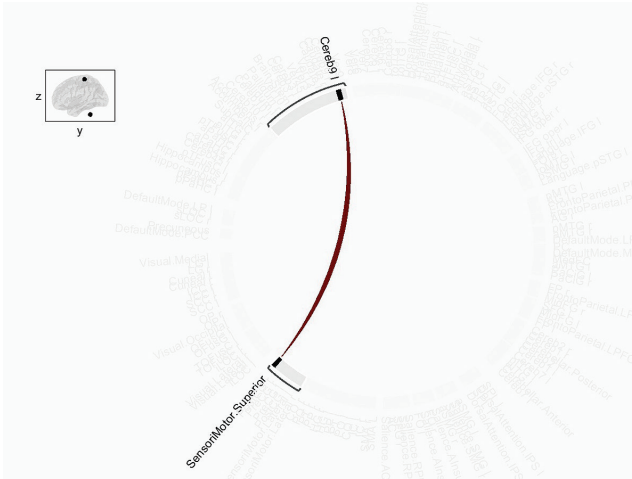


Рис. 7. Коннектограмма с отображением повышения связанности между правой гемисферой мозжечка и сенсомоторной сетью покоя

Fig. 7. Connectogram showing increased connectivity between the right cerebellar hemisphere and the sensorimotor network

опросников, пациенты субъективно отмечали снижение показателей по шкалам тревожности и депрессии, а также общее улучшение физического и ментального состояния.

Таблица 3. Сводные результаты клинико-неврологических изменений

Table 3. Summary results of clinical and neurological changes

| Тесты                             | Среднее | Стандартная<br>ошибка | Стандартное<br>отклонение | Минимум | Максимум | Уровень надежности<br>(95 %) |
|-----------------------------------|---------|-----------------------|---------------------------|---------|----------|------------------------------|
| Тест 25 шагов,<br>секунды         | -1,26   | 0,66                  | 2,55                      | -9,1    | 1,72     | 1,41                         |
| Ходьба 2 минуты,<br>метры         | 4,03    | 5,65                  | 21,9                      | -36     | 42       | 12,13                        |
| Ходьба 6 минут, метры             | 19,2    | 6,82                  | 26,42                     | -15     | 64       | 14,6                         |
| Тест «встань и иди»,<br>секунды   | -1,25   | 0,85                  | 3,28                      | -11,84  | 2,91     | 1,82                         |
| Тест 4 квадратов                  | -2,46   | 1,55                  | 5,57                      | -21,43  | 2,3      | 3,09                         |
| Тест Берга                        | -0,33   | 1,11                  | 4,29                      | -12     | 3        | 2,37                         |
| Тест 9 колышек справа,<br>секунды | 1,33    | 1,33                  | 5,14                      | -4,4    | 17,07    | 2,84                         |
| Тест 9 колышек слева,<br>секунды  | -0,84   | 1,23                  | 4,76                      | -10,9   | 7        | 2,64                         |
| MoCa                              | 0,4     | 0,51                  | 1,96                      | -4      | 3        | 1,08                         |
| MMSE                              | 0,47    | 0,26                  | 0,99                      | -1      | 3        | 0,55                         |
| SDMT                              | -0,07   | 1,41                  | 5,46                      | -16     | 6        | 3,02                         |
| MFIS                              | -8      | 3,83                  | 14,83                     | -36     | 19       | 8,21                         |
| HADS-T                            | -1,8    | 0,74                  | 2,86                      | -8      | 2        | 1,58                         |
| HADS-D                            | -0,73   | 0,55                  | 2,12                      | -5      | 2        | 1,17                         |
| MSQOL-56-P                        | 6,48    | 3,05                  | 11,81                     | -25,39  | 25,06    | 6,54                         |
| MSQOL-56-M                        | 4,68    | 4,24                  | 16,41                     | -45,18  | 22,81    | 9,09                         |

## Нежелательные явления

Нежелательные явления во время проведения исследования выявлены не были.

## Обсуждение результатов исследования

При анализе литературы выявленные нами изменения функциональных связей по данным фМРТп в ответ на комплексную нейрореабилитацию ранее описаны не были. Тем не менее в некоторых статьях оценивались патологические изменения со стороны отдельных регионов интереса у пациентов с РС, а также была получена актуальная информация об их нормальном функционировании.

Со стороны предклинья, относящегося к сети пассивного режима работы мозга, описывалась корреляция между повышением центральности в его структуре и большим неврологическим дефицитом у пациентов с рассеянным склерозом, а также патологическая его активация у пациентов с рассеянным склерозом и повышенной утомляемостью в ответ на выполнение задач при тестировании по сравнению с добровольцами [12, 13].

В свою очередь, у пациентов с РС отмечалось снижение толщины коры в парагиппокампальных извилинах, коррелирующее с ухудшением результатов прохождения символично-цифрового теста [14].

С учетом доказанной патологической активации сети пассивного режима работы мозга у пациентов с РС и ее роли функционального антагониста по отношению к сети исполнительного контроля, а также с учетом участия парагиппокампальных извилин в формировании памяти на внешние и внутренние события, распознавании окружающей среды и эмоциональной сфере выявленное нами ослабление коннективности между указанными регионами можно трактовать как положительный ответ на проведенную нейрореабилитацию, связанный с растормаживанием сети исполнительного контроля и стабилизацией эмоционального состояния пациентов.

У пациентов с РС и ослаблением коннективности в структурах латеральных отделов левой затылочной доли были описаны как социальные нарушения, так и зрительный дефицит [15, 16]. Дополнительно описывалась связь между поражением указанного региона у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и ослаблением функции верхней конечности [17]. К функциям латеральной затылочной коры дополнительно относят распознавание крупных объектов, обработку характера движений для их последующего воспроизведения и определение симметричности объектов.

Отдельные нарушения со стороны левых средней и нижней височных извилин у пациентов с РС описаны не были. К нормальным их функциям относят участие в формировании вентрального зрительного пути и распознавании образов, лиц и объектов, сложной зрительной памяти, более чувствительной к сложным предметам, а также воспроизведение мелкой моторики, в том числе

связанной с визуальной оценкой предметов. К функциям полюсов лобных долей относят прогнозирование исходов событий, в том числе сложное планирование.

Было описано влияние теменных долек на практические навыки, а также на скорость обработки информации у пациентов с РС [18, 19].

Таким образом, выявленное усиление коннективности между данными регионами можно трактовать как положительный результат нейрореабилитации с восстановлением их нормальной функциональной активности, в том числе со стороны структур, направленных на планирование осуществления действий с вовлечением мелкой моторики.

Описаны функциональные нарушения со стороны левой нижней лобной извилины у пациентов с РС и изменением проспективного запоминания [20]. К нормальным функциям указанного региона относят моторное осуществление речи, грамматику, артикуляцию, поиск сематических значений и синонимов, решение сложных нелингвистических когнитивных задач. Усиление коннективности в левой нижней лобной доле может свидетельствовать об улучшении когнитивного статуса пациентов.

К функциям мозжечка относят контроль за точностью и скоростью движений, координацией и вспомогательное участие в запоминании. Усиление связанности между сенсомоторной сетью и мозжечком — результат изменения функционирования головного мозга, направленный на усиление указанных функций.

Изменения показателей клинично-неврологических тестов и опросников со статистической точки зрения носят неоднородный характер.

Общая направленность изменений — повышение скорости и точности движений, при этом замедляется функция левой верхней конечности, что, скорее всего, связано с большей нацеленностью на функциональную активацию ведущей правой руки (у правшей).

## Ограничения исследования

На данном этапе основным ограничивающим фактором является объем выборки, а также географическая удаленность отдельных пациентов, не имеющих возможность пройти фМРТп в третьей контрольной точке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются новые подходы к осуществлению комплексной реабилитации у пациентов с РС в связи с ее доказанной значимостью в восстановлении функционального статуса таких больных. Применение актуальных знаний о нейропластичности в организации реабилитационных мероприятий может позволить обеспечить их максимальную эффективность, а также индивидуальный подход к пациентам.

Несмотря на продолжающееся активное изучение роли нарушений со стороны коннектома в развитии различных заболеваний, а также его изменений в ответ

на лечение, в настоящее время отсутствует как единый подход к проведению функциональной МРТ покоя у пациентов с РС, так и описанные общие закономерности изменений функциональных сетей покоя в ответ на комплексную реабилитацию у таких пациентов.

В ходе исследования выявлено ослабление коннективности между парагиппокампальными извилинами с обеих сторон и предклиньем (регионом сети пассивного режима работы мозга). Также отмечалось усиление коннективности между левыми средней и нижней височной извилинами, а также между извилинами левой затылочной доли. Дополнительно определялось усиление связанности между сенсомоторной сетью покоя и правой гемисферой мозжечка.

Выявленные изменения в функционально активных регионах предлагается использовать в качестве потенциальных ключевых точек воздействия в ходе реабилитационных мероприятий, в том числе выбирать методики,

направленные на комплексное вовлечение сенсомоторных структур, включая применение эрготерапевтического подхода.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводится с согласия Экспертного совета по этике при СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» (выписка из протокола заседания № 223 от 29.09.2022).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olek M.J. Multiple sclerosis // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174, N 6. P. ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202106150
2. Haki M., Al-Biati H.A., Al-Tameemi Z.S., et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, N 8. P. e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297
3. Amin M., Hersh C.M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics // *Neurodegener. Dis. Manag.* 2023. Vol. 13, N 1. P. 47–70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058
4. Lublin F.D., Häring D.A., Ganjgahi H., et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability // *Brain*. 2022. Vol. 145, N 9. P. 3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016
5. Salari N., Hayati A., Kazeminia M., et al. The effect of exercise on balance in patients with stroke, Parkinson, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Neurol Sci.* 2022. Vol. 43, N 1. P. 167–185. doi: 10.1007/s10072-021-05689-y
6. Centonze D., Leocani L., Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis // *Current Opinion in Neurology*. 2020. Vol. 33, N 3. P. 255–261. doi: 10.1097/wco.0000000000000816
7. Sîrbu C.A., Thompson D.C., Plesa F.C., et al. Neurorehabilitation in Multiple Sclerosis—A Review of Present Approaches and Future Considerations // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, N 23. P. 7003. doi: 10.3390/jcm11237003
8. Guerra-Carrillo B., Mackey A.P., Bunge S.A. Resting-state fMRI: a window into human brain plasticity // *Neuroscientist*. 2014. Vol. 20, N 5. P. 522–533. doi: 10.1177/1073858414524442
9. Thiebaut de Schotten M., Forkel S.J.. The emergent properties of the connected brain // *Science*. 2022. Vol. 378, N 6619. P. 505–510. doi: 10.1126/science.abq2591
10. Rocca M.A., Schoonheim M.M., Valsasina P., et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective // *Neuroimage Clin.* 2022. Vol. 35. P. 103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
11. Bučková B., Kopal J., Řasová K., et al. Open Access: The Effect of Neurorehabilitation on Multiple Sclerosis—Unlocking the Res-
- ting-State fMRI Data // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 662784. doi: 10.3389/fnins.2021.662784
12. Carotenuto A., Valsasina P., Schoonheim M.M., et al. Investigating Functional Network Abnormalities and Associations With Disability in Multiple Sclerosis // *Neurology*. 2022. Vol. 99, N 22. P. 2517–2530. doi: 10.1212/WNL.0000000000001264
13. Chen M.H., Wylie G.R., Sandroff B.M., et al. Neural mechanisms underlying state mental fatigue in multiple sclerosis: a pilot study // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, N 8. P. 2372–2382. doi: 10.1007/s00415-020-09853-w
14. Tao Y., XueSong Z., Xiao Y., et al. Association between symbol digit modalities test and regional cortex thickness in young adults with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021. Vol. 207. P. 106805. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106805
15. Golde S., Heine J., Pöttgen J., et al. Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 507. doi: 10.3389/fneur.2020.00507
16. Cooray G.K., Sundgren M., Brismar T. Mechanism of visual network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis and its relation to cognition // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, N 2. P. 361–367. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.029
17. Huang Q., Lin D., Huang S., et al. Brain Functional Topology Alteration in Right Lateral Occipital Cortex Is Associated With Upper Extremity Motor Recovery // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 780966. doi: 10.3389/fneur.2022.780966
18. Carotenuto A., Coccozza S., Quarantelli M., et al. Pragmatic abilities in multiple sclerosis: The contribution of the temporo-parietal junction // *Brain Lang.* 2018. Vol. 185. P. 47–53. doi: 10.1016/j.bandl.2018.08.003
19. Grothe M., Jochem K., Strauss S., et al. Performance in information processing speed is associated with parietal white matter tract integrity in multiple sclerosis // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 982964. doi: 10.3389/fneur.2022.982964
20. Toko M., Kitamura J., Ueno H., et al. Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis // *Intern. Med.* 2021. Vol. 60, N 1. P. 39–46. doi: 10.2169/internalmedicine.5058-20



## REFERENCES

1. Olek MJ. Multiple sclerosis. *Ann Intern Med.* 2021;174(6): ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202106150
2. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297
3. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023;13(1):47–70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058
4. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016
5. Salari N, Hayati A, Kazemina M, et al. The effect of exercise on balance in patients with stroke, Parkinson, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Neurol Sci.* 2022;43(1):167–185. doi: 10.1007/s10072-021-05689-y
6. Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology.* 2020;33(3): 255–261. doi: 10.1097/wco.0000000000000816
7. Sîrbu CA, Thompson DC, Plesa FC, et al. Neurorehabilitation in Multiple Sclerosis—A Review of Present Approaches and Future Considerations. *J Clin Med.* 2022;11(23):7003. doi: 10.3390/jcm11237003
8. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-state fMRI: a window into human brain plasticity. *Neuroscientist.* 2014;20(5): 522–533. doi: 10.1177/1073858414524442
9. Thiebaut de Schotten M, Forkel SJ. The emergent properties of the connected brain. *Science.* 2022;378(6619):505–510. doi: 10.1126/science.abq2591
10. Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
11. Bučková B, Kopal J, Řasová K, et al. Open Access: The Effect of Neurorehabilitation on Multiple Sclerosis—Unlocking the Resting-State fMRI Data. *Front Neurosci.* 2021;15:662784. doi: 10.3389/fnins.2021.662784
12. Carotenuto A, Valsasina P, Schoonheim MM, et al. Investigating Functional Network Abnormalities and Associations With Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2022;99(22):e2517–e2530. doi: 10.1212/WNL.00000000000021264
13. Chen MH, Wylie GR, Sandroff BM, et al. Neural mechanisms underlying state mental fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* 2020;267(8):2372–2382. doi: 10.1007/s00415-020-09853-w
14. Tao Y, XueSong Z, Xiao Y, et al. Association between symbol digit modalities test and regional cortex thickness in young adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106805. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106805
15. Golde S, Heine J, Pöttgen J, et al. Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:507. doi: 10.3389/fneur.2020.00507
16. Cooray GK, Sundgren M, Brismar T. Mechanism of visual network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis and its relation to cognition. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):361–367. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.029
17. Huang Q, Lin D, Huang S, et al. Brain Functional Topology Alteration in Right Lateral Occipital Cortex Is Associated With Upper Extremity Motor Recovery. *Front Neurol.* 2022;13:780966. doi: 10.3389/fneur.2022.780966
18. Carotenuto A, Coccozza S, Quarantelli M, et al. Pragmatic abilities in multiple sclerosis: The contribution of the temporo-parietal junction. *Brain Lang.* 2018;185:47–53. doi: 10.1016/j.bandl.2018.08.003
19. Grothe M, Jochem K, Strauss S, et al. Performance in information processing speed is associated with parietal white matter tract integrity in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:982964. doi: 10.3389/fneur.2022.982964
20. Toko M, Kitamura J, Ueno H, et al. Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis. *Intern Med.* 2021;60(1):39–46. doi: 10.2169/internalmedicine.5058-20

## ОБ АВТОРАХ

**Юлия Павловна Коптева**, врач кабинета КТ и МРТ отделения лучевой диагностики, ассистент кафедры последипломного мед. образования мед. факультета; ORCID: 0009-0001-1223-0255; eLibrary SPIN: 5552-2764; e-mail: koptevaup@ctmri.ru

**Светлана Дмитриевна Пономарева**, врач-невролог; ORCID: 0009-0000-5167-5110; eLibrary SPIN: 9251-4697; e-mail: sd.ponomarevaa@gmail.com

**Алина Сергеевна Агафина**, канд. мед. наук, врач-невролог, зав. отделом клинических и доклинических исследований; ORCID: 0000-0003-2598-4440; e-mail: a.agafina@mail.ru

**\*Яна Альбертовна Филин**; адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Геннадий Евгеньевич Труфанов**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

**Сергей Григорьевич Щербак**, докт. мед. наук, профессор, главный врач, зав. кафедрой последипломного медицинского образования медицинского факультета; ORCID: 0000-0001-5036-1259; eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Yuliya P. Kopteva**, MD, doctor of the CT and MRI Room of the Radiology Department, Assistant at the Department of Postgraduate Medical Education of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0001-1223-0255; eLibrary SPIN: 5552-2764; e-mail: koptevaup@ctmri.ru

**Svetlana D. Ponomaryova**, MD, Neurologist; ORCID: 0009-0000-5167-5110; eLibrary SPIN: 9251-4697; e-mail: sd.ponomarevaa@gmail.com

**Alina S. Agafina**, MD, Cand. Sci. (medicine), neurologist, the head of the clinical and preclinical Research Department; ORCID: 0000-0003-2598-4440; e-mail: a.agafina@mail.ru

**\*Yana A. Filin**; address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Gennady E. Trufanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

**Sergey G. Sherbak**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Medical Officer, the Head of the Department of Postgraduate Medical Education of the Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0001-5036-1259; eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru



УДК 616.8-009.836:616.831-005.4:616-073.75

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

# Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в острый период ишемического инсульта

Л.И. Трушина<sup>1, 2</sup>, И.К. Терновых<sup>1</sup>, Я.А. Филин<sup>1</sup>, Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, А.Ю. Ефимцев<sup>1</sup>, Г.Е. Труфанов<sup>1</sup><sup>1</sup> НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Псковская областная клиническая больница, Псков, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Нарушения мозгового кровообращения и сон неразрывно связаны между собой, поскольку нарушения сна, в том числе гиперсомния, тесно переплетаются с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышают риск инсульта. Исследовательские работы по визуализации функциональных изменений головного мозга у пациентов с нарушениями сна и острым ишемическим инсультом очень малочисленны и нуждаются в дальнейшей доработке.

**Цель исследования:** определение функциональных связей головного мозга при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом путем выполнения функциональной магнитно-резонансной томографии в покое.

**Материалы и методы.** Исследовали 40 пациентов с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Всем пациентам проводились неврологический осмотр, оценка сонливости, тревоги и депрессии. Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографах с силой индукции магнитного поля 1,5Т с применением стандартного протокола и специальных импульсных последовательностей T1-градиентного эхо 3D MPRAGE и BOLD. Для оценки функциональных связей использовали МРТ головного мозга в состоянии покоя. Постпроцессинговую обработку проводили на специализированном программном обеспечении CONN-TOOLBOX с соответствующим графическим представлением количественных результатов на основе выбора зон интереса.

**Результаты.** Среди обследованных пациентов у 23 была выявлена гиперсомноленция; из них у 8 пациентов была диагностирована вторичная гиперсомния, ассоциированная с синдромом апноэ во сне. Таким образом, в обследованной выборке постинсультная гиперсомноленция определялась у 15 больных (34 %). Пациенты с неуточненным подтипом инсульта и правосторонними очагами поражения демонстрировали большую степень сонливости ( $p < 0,05$ ). При помощи функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в состоянии покоя определяются изменения функциональных связей между основными узлами сети режима по умолчанию с левым височным полюсом, мозжечком, центральной корой головного мозга слева, угловой извилиной слева, с дорсальной сетью внимания справа ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование комплексной магнитно-резонансной томографии, включающей в себя структурную и функциональную магнитно-резонансную томографию у пациентов с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна, позволяет выявить структурные изменения и изменения функциональной связности и выявить нейровизуализационные маркеры данной патологии. Гиперсомноленция характерна для пациентов с неуточненным подтипом ишемического инсульта и поражением правого полушария головного мозга.

**Ключевые слова:** гиперсомния; ишемический инсульт; коннектом головного мозга; нарушения сна; полисомнография; сеть пассивного режима работы мозга; функциональная магнитно-резонансная томография.

## Как цитировать

Трушина Л.И., Терновых И.К., Филин Я.А., Алексеева Т.М., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е. Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в острый период ишемического инсульта // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 279–289. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

# Changes in the functional connections of the brain in patients with hypersomnia in acute ischemic stroke

Lidiya I. Trushina<sup>1, 2</sup>, Ivan K. Ternovykh<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>1</sup>, Tatyana M. Alekseeva<sup>1</sup>, Alexander Yu. Efimtsev<sup>1</sup>, Gennady E. Trufanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The Disorders of cerebral circulation and sleep are inextricably related, since sleep disorders, including hypersomnia, are closely intertwined with cardiovascular diseases and increase the risk of stroke. Research works on visualization of functional brain changes in patients with sleep disorders and acute ischemic stroke are very few and need more study.

**AIM:** to determine the functional connections of the brain in hypersomnia in patients with acute ischemic stroke by performing functional magnetic resonance imaging at rest.

A study of 40 patients with acute ischemic stroke and sleep disorders was performed on the basis of the Federal State Budgetary Institution Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients underwent neurological examination, assessment of sleepiness, worry and depression, magnetic resonance imaging was performed on tomographs with a magnetic field induction force of 1.5T, using a standard protocol and special pulse sequences of T-gradient echo 3D MPRAGE and BOLD. Functional magnetic resonance imaging of the brain at rest was used to assess functional connections. Postprocessing was performed using specialized CONN-TOOLBOX software with an appropriate graphical representation of quantitative results based on the selection of areas of interest.

**RESULTS:** Among the examined patients, 23 had hypersomnolence; of these, 8 patients were diagnosed with secondary hypersomnia associated with sleep apnea syndrome. Thus, in the examined sample, post-stroke hypersomnolence was detected in 15 patients (34%). Patients with an unspecified subtype of stroke and right-sided lesions showed a high degree of drowsiness ( $p < 0.05$ ). With the help of functional magnetic resonance imaging of the brain at rest, changes in functional connections between the main nodes of the default mode network with the left temporal pole, cerebellum, central cerebral cortex on the left, angular gyrus on the left, with the dorsal attention network on the right are determined ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The use of complex magnetic resonance imaging, which includes structural and functional magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke and sleep disorders, allows us to identify structural changes and changes in functional connectivity and identify neuroimaging markers of this pathology. Hypersomnolence is typical for patients with an unspecified subtype of ischemic stroke and damage to the right hemisphere of the brain.

**Keywords:** brain connectome; functional magnetic resonance imaging; hypersomnia; ischemic stroke; network of passive brain mode; polysomnography; sleep disorders.

## To cite this article

Trushina LI, Ternovykh IK, Filin YaA, Alekseeva TM, Efimtsev AY, Trufanov GE. Changes in the functional connections of the brain in patients with hypersomnia in acute ischemic stroke. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):279–289. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

Received: 23.05.2024

Accepted: 04.06.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

# 急性缺血性中风嗜睡症患者大脑功能连接的变化

Lidiya I. Trushina<sup>1, 2</sup>, Ivan K. Ternovych<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>1</sup>, Tatyana M. Alekseeva<sup>1</sup>,  
Alexander Yu. Efimtsev<sup>1</sup>, Gennady E. Trufanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov, Russia

## 摘要

**现实意义。**脑循环障碍与睡眠密不可分，因为睡眠障碍，包括嗜睡症，与心血管疾病密切相关，会增加中风的风险。有关睡眠障碍和急性缺血性中风患者大脑功能变化成像的研究工作非常有限，有待进一步提高。

**研究目的。**通过在静息状态下进行功能性磁共振成像，确定急性缺血性中风患者嗜睡症的大脑功能连接性。

**材料和方法。**研究了40名患有急性缺血性中风和基于Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia的睡眠障碍的患者。所有患者都接受了神经系统检查、嗜睡、焦虑和抑郁评估。核磁共振成像在磁场感应强度为1.5T的断层扫描机上进行，采用标准方案和T1梯度回波3D MPRAGE和BOLD特殊脉冲序列。在静息状态下使用磁共振成像用于评估功能连接性。使用专门的CONN-TOOLBOX软件进行后处理，根据感兴趣区域的选择以适当的图形表示定量结果。

**结果。**在接受检查的患者中，23人被诊断为嗜睡症；其中8名患者被诊断为与睡眠呼吸暂停综合征相关的继发性嗜睡症。因此，在受检样本中，15名患者（34%）被确诊为中风后嗜睡症。未明确型中风和右侧病灶的患者表现出更高层次的嗜睡（ $p < 0.05$ ）。大脑静息态功能性磁共振成像显示，默认模式网络的主要节点与左侧颞极、小脑、左侧大脑中央皮层、左侧角回和右侧背侧注意力网络之间的功能连接发生了变化（ $P < 0.05$ ）。

**结论。**在急性缺血性中风和睡眠障碍患者中使用综合性的磁共振成像，包括结构和功能性核磁共振成像，可以检测结构变化和功能连接的变化，并确定这种病理学的神经成像标记。嗜睡是未明确型缺血性中风和右侧大脑半球病变患者的特征。

**关键词：**嗜睡症；缺血性中风；大脑连接组；睡眠障碍；多导睡眠监测；默认模式网络；功能性核磁共振成像。

## To cite this article

Trushina LI, Ternovych IK, Filin YaA, Alekseeva TM, Efimtsev AYU, Trufanov GE. 急性缺血性中风嗜睡症患者大脑功能连接的变化. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):279–289. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632516>

Received: 23.05.2024

Accepted: 04.06.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой человечества, занимая второе место в ряду причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения во всем мире [1].

По прогнозу Wafa H.A. et al. (2020), ожидается увеличение распространенности инсульта в европейский странах примерно на 20–30 % в ближайшие 20–30 лет за счет старения населения и повышения показателей выживаемости [2].

Нарушения сна являются распространенным неврологическим осложнением в острой фазе инсульта [3]. Goodman M.O. et al. (2023) подтвердили связь чрезмерной дневной сонливости с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, она же отрицательно влияет на функциональные исходы инсульта [4, 5].

По данным Harbison J. et al. (2002), пациенты с ишемическим инсультом могут страдать от нескольких типов нарушений сна и их проявление может зависеть от тяжести неврологического дефицита [6]. Наиболее частой вариацией нарушений сна у пациентов с острым ишемическим инсультом является наличие обструктивного апноэ во сне в сочетании с дневной сонливостью, усталостью и храпом [3]. Считается, что синдром обструктивного апноэ во сне способствует развитию чрезмерной дневной сонливости у пациентов, перенесших инсульт [7].

Постинсультная гиперсомния определяется как повышенная склонность ко сну с чрезмерной дневной сонливостью или продолжительным ночным сном после нарушения мозгового кровообращения. Гиперсомния может возникать вследствие дисфункции сети возбуждения мозга или нарушения сна в ночное время [8].

Распространенность гиперсомнии у пациентов, перенесших инсульт, колеблется от 1,1 до 27 % [9].

Патогенез развития гиперсомнии до сих пор является малоизученным процессом. По данным ряда авторов, у пациентов с гиперсомнией наблюдаются поражения таламуса, гипоталамуса и варолиева моста [10]. В некоторых исследованиях продемонстрирована связь гиперсомнии с повреждением восходящей ретикулярной активирующей системы, что может быть звеном патогенеза в развитии постинсультной гиперсомнии [11].

Нарушения сна все чаще ассоциируются с инсультом. Помимо того что они являются фактором риска, они также могут влиять на исход и выздоровление пациентов, перенесших инсульт [12]. Постинсультные нарушения сна также влияют на реабилитацию после инсульта и качество жизни, если их не лечить, нарушения сна могут способствовать рецидиву инсульта [9].

*Цель исследования* — определение изменений функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в острой стадии ишемического инсульта (ИИ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено исследование пациентов, обратившихся в приемное отделение ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с подозрением на острый ишемический инсульт. В исследование были включены 40 пациентов с острым ишемическим инсультом, разделенных на две группы:

1-я группа — пациенты с гиперсомнией (23 чел.);

2-я группа — пациенты без нарушений сна (17 чел.).

Критериями включения в группу с гиперсомнией были: острый период ИИ любого генеза (по классификации TOAST); возраст старше 45 лет; неврологический дефицит, выявленный клинически и по шкале NIHSS от 3 до 16 баллов; отсутствие выраженной афазии, нарушающей восприятие информации и коммуникацию; стабильное состояние гемодинамики и дыхания; отсутствие противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; подписанное информированное согласие; жалобы на повышенную дневную сонливость; подтвержденное методом полисомнографии нарушение сна в виде гиперсомнии. В исследование не были включены пациенты со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, онкологическими заболеваниями, противопоказаниями к проведению МРТ.

В контрольную группу включены пациенты с аналогичными критериями, за исключением жалоб на нарушение цикла сон–бодрствование, при отсутствии критериев невключения в исследование (наличие тяжелых психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; наличие выраженных когнитивных расстройств, препятствующих участию в исследовании и соблюдению всех процедур; наличие тяжелых соматических заболеваний — онкологические заболевания, соматические заболевания в стадии декомпенсации или терминальной стадии, препятствующих участию в исследовании).

Исследование проходило в несколько этапов:

1. Сбор анамнеза, клинических данных; изучение данных обследований; выполнение комбинированной МРТ.

2. Оценка сонливости, тревоги и депрессии с помощью Эпвортской и Каролинской шкал сонливости, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, модифицируемой шкалы депрессии Бэка, Берлинского опросника для выявления апноэ сна, заполнения дневника сна.

3. Анализ данных МРТ с использованием специальных программ для статистического анализа больших нейровизуализационных данных.

Всем обследуемым была проведена комбинированная МРТ на томографе с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл, которая включала традиционную МРТ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (режимы T1-, T2-, TIRM, MPRAGE), диффузионную МРТ для оценки коэффициента фракционной анизотропии в зоне патологических изменений и в референтной области. Для оценки функциональных связей

головного мозга применялась методика функциональной МРТ головного мозга (на основе BOLD-сигнала) в состоянии покоя.

Сканирование в МР-томографе оказывало влияние на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга, однако, ввиду того что условия, в которые помещались пациенты для прохождения МРТ, были одинаковыми для всех, при постпроцессинге и статистической обработке данных функциональной МРТ в состоянии покоя этот эффект был практически полностью нивелирован.

Статистический анализ данных МРТ и сравнения с группой контроля для выявления изменений рабочей сети мозга и участков активации коры головного мозга на основании данных функциональной МРТ в покое проводился с применением пакетов MathLab 2018a, CONN v1.7.

Для анализа данных использовались программы IBS SPSS Statistics 26 (IBM, США) и MathLab 2018a.

Для обработки материалов использовали следующие математико-статистические процедуры: описательные статистики (минимум, максимум, медиана), критерий Колмогорова–Смирнова; для оценки нормальности распределения показателей в зависимости от характеристик данных (шкала переменной, количество значений и нормальность распределения) применяли: *U*-критерий Манна–Уитни и Хи-квадрат Пирсона для анализа демографических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов у 23 на основании данных дневника сна, Эпвортской и Каролинской шкал сонливости была выявлена гиперсомноленция; из них у 8 пациентов по данным анамнеза и анализа Берлинского опросника была диагностирована вторичная гиперсомния, ассоциированная с синдромом апноэ во сне. Таким образом, в обследованной выборке постинсультная гиперсомноленция определялась у 15 больных (34 %). Анализ шкал Эпвортской и Каролинской шкал сонливости при поступлении и выписке, а также данных дневника сна

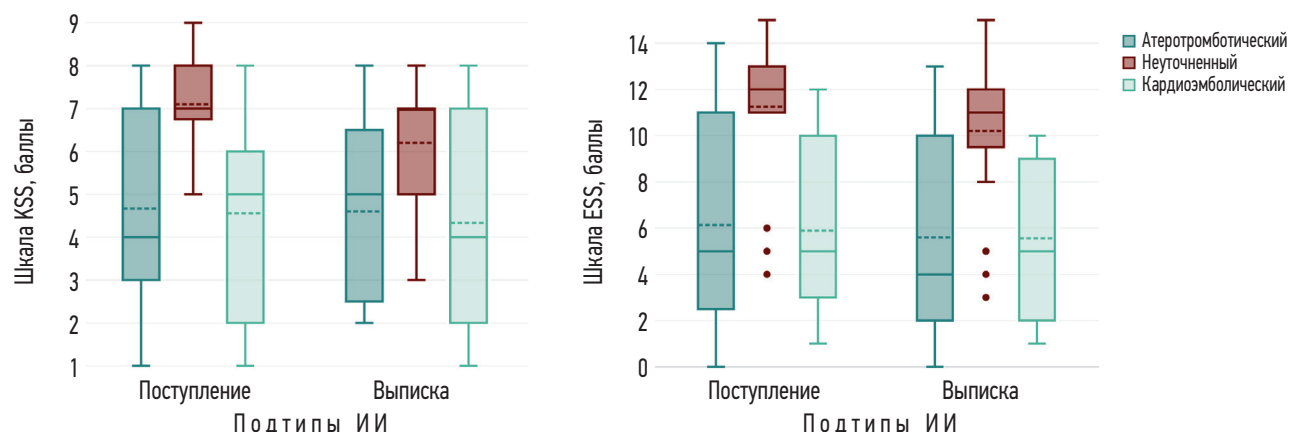
в зависимости от подтипа и латерализации инсульта, показал, что пациенты с неуточненным подтипом инсульта и правосторонними очагами поражения демонстрировали большую степень сонливости ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2).

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, между Эпвортской и Каролинской шкалами сонливости существует высокая степень прямой связи ( $r = 0,9$ ), при этом данные дневника сна с результатами этих шкал совпадают частично ( $r = 0,42$  и  $0,5$  соответственно) (рис. 3).

Оценка зависимости уровня тревоги и депрессии (BDI II, HADS) от подтипа инсульта показала, что достоверно более низкая степень эмоциональных расстройств отмечалась у пациентов с неуточненным подтипом ИИ ( $p < 0,05$ ) (рис. 4); а при сравнении с локализацией очага инсульта степень выраженности депрессии по шкале депрессии Бека II была сопоставимой для обоих полушарий, однако по данным HADS (субшкалы тревоги и депрессии) у «правополушарных» пациентов нарушения эмоционального спектра были представлены в меньшей степени ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). Статистически значимая связь выраженности тревоги и депрессии с объемом очага и количеством эпизодов инсульта не была выявлена.

В данном исследовании были проанализированы данные функциональной МРТ головного мозга в состоянии покоя 23 пациентов с острым ИИ и гиперсомнией в сравнении с данными 17 пациентов с острым ИИ без нарушений сна.

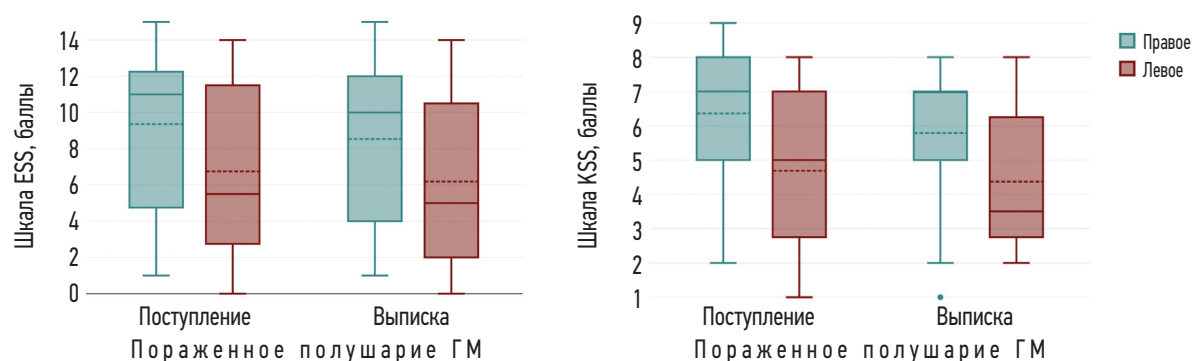
При кластерном анализе данных функциональной МРТ у пациентов I и II групп определялось усиление функциональных связей между задними отделами надкраевой извилины справа, височно-затылочной и веретенообразной извилинами слева; ослабление функциональных связей лобной коры и островка с латеральными зрительными отделами и нижним отделом латеральной затылочной коры справа; ослабление функциональных связей верхней лобной извилины с лобно-зрительной корой слева и медиальной лобной корой, подмозолистой извилиной, передними и задними отделами нижней височной извилины слева (рис. 6).



**Рис. 1.** Средние значения степени сонливости по Эпвортской и Каролинской шкалам в зависимости от подтипа ИИ

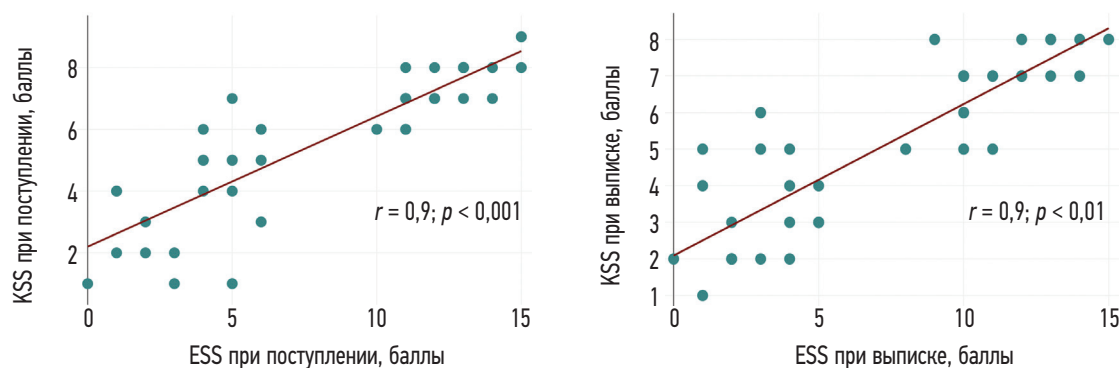
**Fig. 1.** Average values of the degree of sleepiness according to the ESS and KSS scales, depending on the subtype of ischemic stroke IS





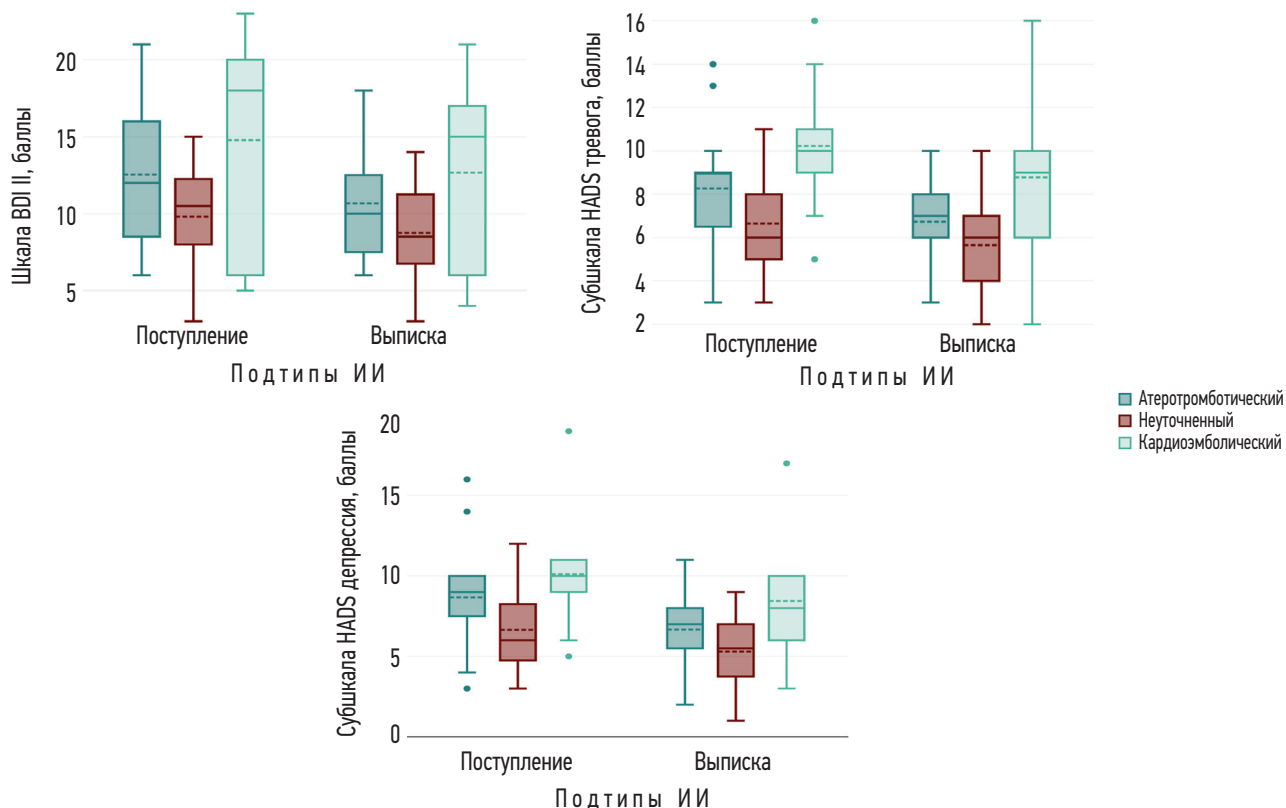
**Рис. 2.** Средние значения степени сонливости по Эпвортской и Каролинской шкалам в зависимости от пораженного полушария головного мозга

**Fig. 2.** Average values of the degree of sleepiness according to the ESS and KSS scales, depending on the affected hemisphere of the brain



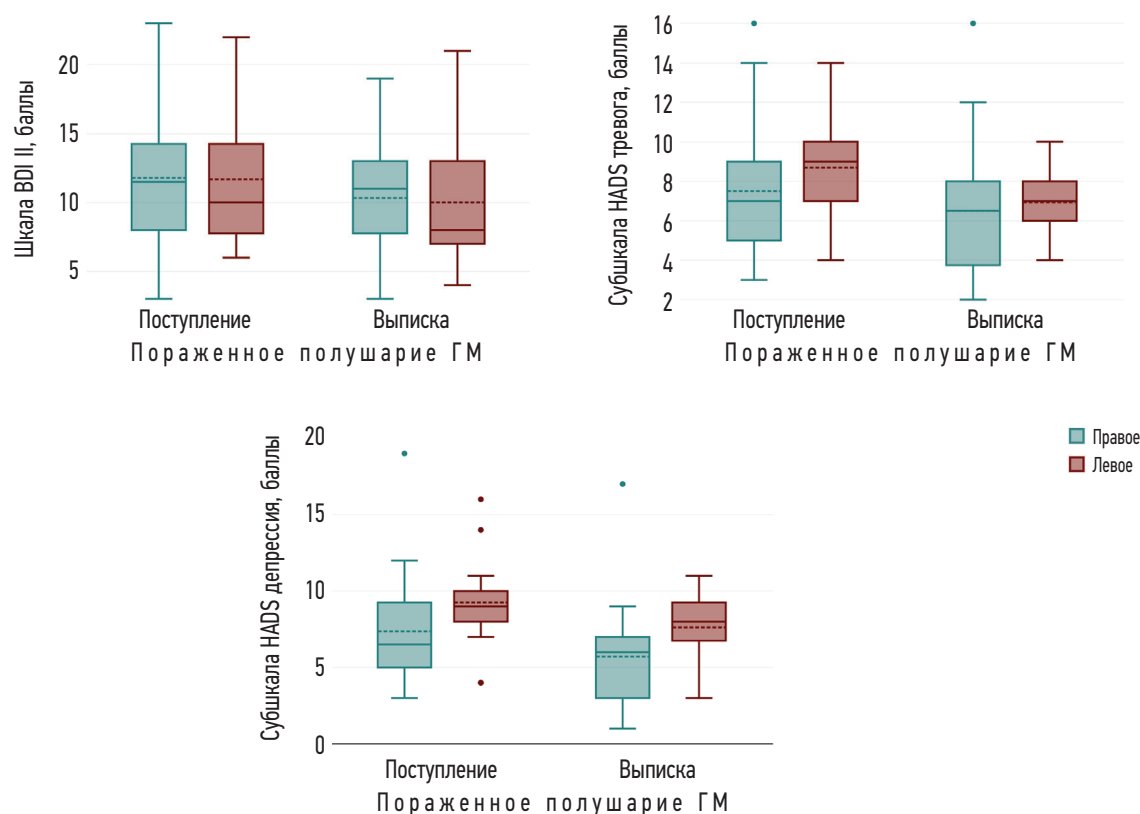
**Рис. 3.** График корреляции, характеризующий степень взаимосвязи показателей сонливости по Эпвортской и Каролинской шкалам

**Fig. 3.** Correlation graph characterizing the degree of interrelation of sleepiness indicators on the ESS and KSS scales



**Рис. 4.** Средние значения степени выраженности тревоги, депрессии и усталости в зависимости от подтипа ИИ

**Fig. 4.** Average values of the severity of anxiety, depression and fatigue depending on the subtype of ischemic stroke IS



**Рис. 5.** Средние значения степени выраженности тревоги, депрессии и усталости в зависимости от пораженного полушария головного мозга

**Fig. 5.** Average values of the severity of anxiety, depression and fatigue depending on the affected hemisphere of the brain

Межгрупповой анализ функциональной связности I и II групп проводился между основными узлами сети режима по умолчанию, к которым относятся медиальная префронтальная кора и задняя поясная извилина [13].

У пациентов с острым ИИ с гиперсомноленцией и без нее определяется усиление функциональных связей медиальной префронтальной коры с левым височным полюсом и червем мозжечка и ослабление коннективности с центральной корой головного мозга слева и правыми отделами мозжечка (рис. 7).

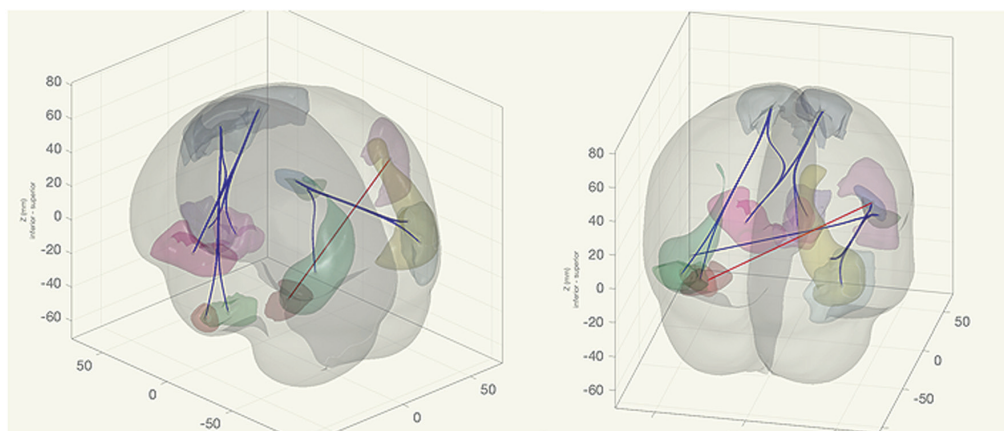
При анализе функциональной связности у пациентов с нарушениями и без нарушений сна в острой фазе ИИ с задней поясной извилиной было выявлено усиление коннективности с правыми отделами мозжечка и угловой извилиной слева, а ослабление коннективности выявлялось с дорсальной сетью внимания справа, к которой относится фронтальное поле зрения (рис. 8).

Литературных источников, описывающих связь гиперсомноленции с подтипами ИИ, мы не обнаружили, поэтому полученные нами данные о том, что большая выраженность гиперсомноленции характерна для пациентов с неуточненным подтипом ИИ и поражением правого полушария головного мозга, представляются интересными и перспективными в отношении диагностики расстройств бодрствования у пациентов в остром периоде ИИ. При этом степень сонливости никак не зависела от объема

очага и кратности инсульта. Особенностью нашей работы также является то, что в исследованиях по расстройствам сна при неврологических заболеваниях для диагностики гиперсомноленции используется только Эпвортская шкала сонливости или полисомнография; в то время как проведенное нами исследование включало комплексный анализ с использованием Эпвортской и Каролинской шкал сонливости и дневника сна.

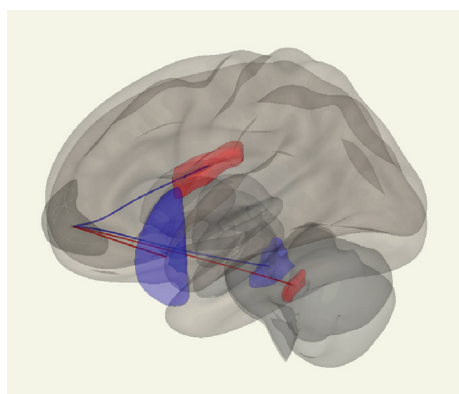
Также по результатам исследования было установлено, что для пациентов с неуточненным подтипом ИИ и правосторонней локализацией инсульта характерна меньшая выраженность расстройств эмоционального спектра; при этом мы не обнаружили зависимости от объема очага поражения и кратности ИИ. В настоящее время взаимосвязь постинсультных тревожно-депрессивных расстройств с локализацией поражения головного мозга является предметом дискуссий. Считается, что для правополушарных очагов характерно развитие тревоги, а для левополушарных — сочетанного тревожно-депрессивного расстройства. Согласно нашим данным, у пациентов с наибольшей сонливостью степень выраженности тревоги и депрессии была значимо ниже. Исследований, посвященных корреляции тревожно-депрессивных расстройств и гиперсомноленции, мы не обнаружили.

В данной статье приведены результаты пилотного исследования функциональной МРТ в состоянии покоя



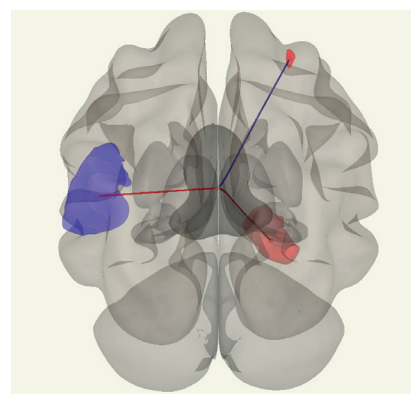
**Рис. 6.** Функциональные изменения головного мозга при кластерном анализе пациентов с острым ИИ

**Fig. 6.** Functional changes in the brain in the cluster analysis of patients with acute ischemic stroke



**Рис. 7.** Функциональные изменения головного мозга при межгрупповом анализе у пациентов I и II групп с медиальной префронтальной корой

**Fig. 7.** Functional changes in the brain in intergroup analysis in patients of groups I and II with medial prefrontal cortex



**Рис. 8.** Функциональные изменения головного мозга при межгрупповом анализе у пациентов I и II групп с задней поясной извилиной

**Fig. 8.** Functional changes in the brain in the intergroup analysis in patients of groups I and II with the posterior cingulate gyrus

у пациентов с острым ИИ и гиперсомноленцией в сравнении с пациентами, не страдающими нарушениями сна в острой фазе ИИ.

Выявленное в данном исследовании усиление коннективности между медиальной префронтальной корой и левым височным полюсом соотносится с данными Farisse J. et al. (2013), которые сообщали о возникновении гиперсомнии у пациентов с посттравматическим очаговым поражением левого височного полюса [14].

В то же время существуют данные о взаимосвязи активации височных полюсов у пациентов с депрессией. Так, Lévesque J. et al. (2003) исследовали способность к саморегуляции печали у пациенток с депрессией и здоровых женщин, в результате была выявлена активация височных полюсов, левых миндалин и островка, правой префронтальной коры [15]. В аналогичном исследовании у пациентов с депрессией Beauregard M. et al. (2006) была выявлена правосторонняя гиперактивность дорсальной части переднецигулярной коры, височного полюса, миндалин и островка во время произвольной регуляции настроения [16].

По результатам оценки уровня депрессии, который в данном исследовании определялся с помощью госпитальной шкалы депрессии и тревоги, у 61,4 % (27) пациентов были выявлены признаки депрессии, из них у 9 с легкими проявлениями, у 12 с умеренными и у 6 с тяжелыми. Что также можно соотнести с изменениями функциональной связности в левом височном полюсе и подтвердить ранее высказанное мнение о связи левополушарных инсультов с развитием тревожно-депрессивного расстройства.

Изменения функциональных связей мозжечка у пациентов с гиперсомнией и без нее наблюдались как с медиальной префронтальной, так и с задней поясной корой. Zhang H. et al. (2023) показали влияние мозжечка помимо моторных функций также на эмоциональное и когнитивное состояние пациентов, перенесших инсульт, с помощью изменения микросостояний электроэнцефалографии в состоянии покоя [17].

Анатомически выходные волокна мозжечка проецируются в различные области коры головного мозга, которые участвуют в обработке когнитивных и эмоциональных

функций. Мозжечок рассматривается как центральный узел, который объединяет информацию от различных нервных путей для выполнения соответствующих функций [17]. Кроме того, мозжечок играет важную роль в функциональной реорганизации двигательных сетей у пациентов с инсультом, особенно в отношении функций походки и равновесия [18].

Gill J.S. and Sillitoe R.V. (2019) подтвердили, что любые сбои в мозжечковой нейронной сети могут широко влиять на эмоциональные, когнитивные и поведенческие изменения в мозге [19].

Связь изменений мозжечка у пациентов с ИИ была подтверждена в разных исследованиях. А именно было продемонстрировано, что при различных методиках стимуляции мозжечка у пациентов с ИИ наблюдалось улучшение моторных функций, таких как походка и равновесие, а также были показаны улучшение зрительно-моторного обучения и устойчивое улучшение в повторной адаптации недавно приобретенного навыка, визуально-пространственного пренебрежения и функции глотания [18, 20–22].

У пациентов с гиперсомнией при остром ИИ наблюдалось также ослабление функциональных связей между задней поясной корой и дорсальной сетью внимания справа. Что подтверждается также результатами кластерного анализа, который выявил изменения в височно-затылочной и веретенообразной извилинах слева, в лобной коре и островке с латеральными зрительными отделами, в верхней лобной извилине с лобно-зрительной корой слева и медиальной лобной корой. Перечисленные области мозга, по данным Markett S. et al. (2022), являются составляющими сети внимания, которые сходятся в дорсальной лобно-теменной и средне-поясно-островковой сетях [23].

Изменения функциональной связности в сети внимания рассматриваются как физиологический признак нарушения зрительно-пространственного восприятия [24].

С учетом того, что клиническая диагностика в 56 % случаев пропускает наличие нарушений зрительно-пространственного восприятия, а само наличие данной патологии имеет глубокие последствия для качества жизни после инсульта, является предиктором плохого функционального исхода и прогностическим показателем снижения функциональной независимости после инсульта, возможность ее диагностики при помощи функциональной МРТ способствует своевременному проведению реабилитации и повышает восстановление нейропластичности после инсульта [25–28].

В нашем исследовании было выявлено усиление коннективности задней поясной извилины с правыми отделами мозжечка и угловой извилиной слева. Zheng J.H. et al. (2023) на примере пациентов с болезнью Паркинсона и чрезмерной дневной сонливостью выявили снижение спонтанной нервной активности в левой угловой извилине и функциональной связности между левой угловой извилиной и мозжечком [29]. Полученные данные

подтверждают взаимосвязь изменений функциональных связей в угловой извилине и мозжечке с вероятным развитием чрезмерной дневной сонливости.

Связь угловой извилины с развитием гиперсомнии нашла отражение в исследовании Huang Y.S. et al. (2016), в котором изучались функциональные изменения головного мозга у пациентов с нарколепсией I типа при помощи позитронно-эмиссионной томографии. У пациентов с нарколепсией наблюдался гипометаболизм в правой средней лобной и угловой извилинах и значительный гиперметаболизм в обонятельной доле, гиппокампе, парагиппокампе, миндалине, веретенообразной извилине, левой нижней теменной доле, левой верхней височной доле, полосатом теле, базальных ганглиях и таламусе, правом гипоталамусе и мосте [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт и сон неразрывно связаны друг с другом, поскольку нарушения сна, включая нарушения дыхания во сне, парасомнии, двигательные расстройства, связанные со сном, бессонницу и гиперсомнию, тесно переплетаются с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышают риск инсульта.

В последние десятилетия методы нейровизуализации сыграли важную роль в понимании физиологии и патологии в медицине сна человека, однако в зарубежной литературе встречаются лишь единичные исследования, направленные на изучение нарушений сна у пациентов с ИИ, в основном при помощи позитронно-эмиссионной томографии и электроэнцефалографии.

Изменения коннективности в состоянии покоя между левым височным полюсом, угловой извилиной, мозжечком и дорсальной сетью внимания функционально связаны и являются нейровизуализационными маркерами гиперсомнии у пациентов с острым ИИ.

Данное исследование актуализирует проблему нарушений сна у пациентов с инсультом и открывает новые перспективы для разработки диагностических и терапевтических подходов, направленных на нейромодуляцию у пациентов с ИИ.

Таким образом, имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что выявление и устранение нарушений сна должны быть частью как первичной, так и вторичной профилактики инсульта. А ограниченные на данный момент нейровизуализационные данные необходимо пополнять новыми исследованиями для лучшей и своевременной диагностики, лечения и профилактики нарушений сна у пациентов с риском цереброваскулярных заболеваний.

## 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.** Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобренной Этическим комитетом

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Выписка № 0411-21-01С из протокола заседания ЛЭК № 11-21-01С от 08.11.2021 г.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions // *Neurology*. 2021. Vol. 97, N 2. P. 6–16. doi: 10.1212/WNL.00000000000012781
2. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 8. P. 2418–2427. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
3. Kojic B., Dostovic Z., Vidovic M., et al. Sleep Disorders in Acute Stroke // *Mater. Sociomed*. 2022. Vol. 34, N 1. P. 14–24. doi: 10.5455/msm.2022.33.14-24
4. Goodman M.O., Dashti H.S., Lane J.M., et al. Causal Association Between Subtypes of Excessive Daytime Sleepiness and Risk of Cardiovascular Diseases // *J. Am. Heart Assoc*. 2023. Vol. 19, N 24. e030568. doi: 10.1161/JAHA.122.030568
5. Baillieux S., Tamisier R., Gévaudan B., et al. Trajectories of self-reported daytime sleepiness post-ischemic stroke and transient ischemic attack: A propensity score matching study versus non-stroke patients // *Eur. Stroke J*. 2024. Vol. 9, N 2. P. 451–459. doi: 10.1177/23969873241227751
6. Harbison J., Ford G., Gibson G. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea following stroke // *Eur. Respir. J*. 2002. Vol. 19, N 6. P. 1216–1217; author reply 1217–1219. PMID: 12108881
7. Chan W., Coutts S.B., Hanly P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 12. P. 2973–2975. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596759
8. Bassetti C.L., Hermann D.M. Sleep and stroke // *Handb. Clin. Neurol*. 2011. Vol. 99. P. 1051–1072. doi: 10.1016/B978-0-444-52007-4.00021-7
9. Hepburn M., Bollu P.C., French B., Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep // *Mo Med*. 2018. Vol. 115, N 6. P. 527–532. PMID: 30643347
10. Tezer F.I., Pektezel M.Y., Gocmen R., Saygi S. Unusual presentation of hypothalamic hamartoma with hypersomnia in an adult patient // *Epileptic. Disord*. 2014. Vol. 16, N 3. P. 366–369. doi: 10.1684/epd.2014.0669
11. Jang S.H., Chang C.H., Jung Y.J., Seo J.P. Post-stroke hypersomnia // *Int. J. Stroke*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 5–6. doi: 10.1177/1747493015607502
12. Ferre A., Ribo M., Rodriguez-Luna D., et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders // *Neurologia*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 103–118. doi: 10.1016/j.nrl.2010.09.016
13. Bukkiewa T., Pospelova M., Efimtsev A., et al. Functional Network Connectivity Reveals the Brain Functional Alterations in Breast Cancer Survivors // *J. Clin. Med*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 617. doi: 10.3390/jcm11030617
14. Farris J., Guedj E., Richieri R., et al. Left temporopolar impairment in a case of posttraumatic hypersomnia // *J. Head Trauma Rehabil*. 2013. Vol. 28, N 6. P. 473–475. doi: 10.1097/HTR.0b013e3182803eda
15. Levesque J., Eugene F., Joannette Y., et al. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 53, N 6. P. 502–510. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01817-6
16. Beauregard M., Paquette V., Levesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder // *Neuroreport*. 2006. Vol. 17, N 8. P. 843–846. doi: 10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f
17. Zhang H., Yang X., Yao L., et al. EEG microstates analysis after TMS in patients with subacute stroke during the resting state // *Cereb. Cortex*. 2024. Vol. 34, N 1. P. 480. doi: 10.1093/cercor/bhad480
18. Koch G., Bonni S., Casula E.P., et al. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Neurol*. 2019. Vol. 76, N 2. P. 170–178. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3639
19. Gill J.S., Sillitoe R.V. Functional Outcomes of Cerebellar Malformations // *Front. Cell Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 441. doi: 10.3389/fncel.2019.00441
20. Bonni S., Motta C., Pellicciari M.C., et al. Intermittent Cerebellar Theta Burst Stimulation Improves Visuo-motor Learning in Stroke Patients: a Pilot Study // *Cerebellum*. 2020. Vol. 19, N 5. P. 739–743. doi: 10.1007/s12311-020-01146-2
21. Cao L., Fu W., Zhang Y., et al. Intermittent  $\theta$  burst stimulation modulates resting-state functional connectivity in the attention network and promotes behavioral recovery in patients with visual spatial neglect // *Neuroreport*. 2016. Vol. 27, N 17. P. 1261–1265. doi: 10.1097/WNR.0000000000000689
22. Rao J., Li F., Zhong L., et al. Bilateral Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation Combined with Swallowing Speech Therapy for Dysphagia After Stroke: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Clinical Trial // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2022. Vol. 36, N 7. P. 437–448. doi: 10.1177/15459683221092995
23. Markett S., Nothdurfter D., Focsa A., et al. Attention networks and the intrinsic network structure of the human brain // *Hum. Brain Mapp*. 2022. Vol. 43, N 4. P. 1431–1448. doi: 10.1002/hbm.25734
24. Ros T., Michela A., Mayer A., et al. Disruption of large-scale electrophysiological networks in stroke patients with visuospatial neglect // *Netw. Neurosci*. 2022. Vol. 6, N 1. P. 69–89. doi: 10.1162/netn\_a\_00210
25. Puig-Pijoan A., Giralt-Steinhauer E., Zabalza de Torres A., et al. Underdiagnosis of Unilateral Spatial Neglect in stroke unit // *Acta Neurol. Scand*. 2018. Vol. 138, N 5. P. 441–446. doi: 10.1111/ane.12998
26. Zhang Y., Ye L., Cao L., Song W. Resting-state electroencephalography changes in poststroke patients with visuospatial neglect // *Front. Neurosci*. 2022. Vol. 16. P. 974712. doi: 10.3389/fnins.2022.974712
27. Hammerbeck U., Gittins M., Vail A., et al. Spatial Neglect in Stroke: Identification, Disease Process and Association with Outcome During Inpatient Rehabilitation // *Brain Sci*. 2019. Vol. 9, N 12. P. 374. doi: 10.3390/brainsci9120374



28. Doron N., Rand D. Is Unilateral Spatial Neglect Associated With Motor Recovery of the Affected Upper Extremity Poststroke? A Systematic Review // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2019. Vol. 33, N 3. P. 179–187. doi: 10.1177/1545968319832606
29. Zheng J.H., Ma J.J., Sun W.H., et al. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease is Related to Functional Abnormalities

## REFERENCES

- Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(2):6–16. doi: 10.1212/WNL.00000000000012781
- Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418–2427. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
- Kojic B, Dostovic Z, Vidovic M, et al. Sleep Disorders in Acute Stroke. *Mater Sociomed.* 2022;34(1):14–24. doi: 10.5455/msm.2022.33.14-24
- Goodman MO, Dashti HS, Lane JM, et al. Causal Association Between Subtypes of Excessive Daytime Sleepiness and Risk of Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc.* 2023;19(24):e030568. doi: 10.1161/JAHA.122.030568
- Baillieux S, Tamisier R, Gévaudan B, et al. Trajectories of self-reported daytime sleepiness post-ischemic stroke and transient ischemic attack: A propensity score matching study versus non-stroke patients. *Eur Stroke J.* 2024;9(2):451–459. doi: 10.1177/23969873241227751
- Harbison J, Ford G, Gibson G. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea following stroke. *Eur Respir J.* 2002;19(6):1216–1217; author reply 1217–1219. PMID: 12108881
- Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke. *Stroke*. 2010;41(12):2973–2975. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596759
- Bassetti CL, Hermann DM. Sleep and stroke. *Handb Clin Neurol.* 2011;99:1051–1072. doi: 10.1016/B978-0-444-52007-4.00021-7
- Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep. *Mo Med.* 2018;115(6):527–532. PMID: 30643347
- Tezer FI, Pektezel MY, Gocmen R, Saygi S. Unusual presentation of hypothalamic hamartoma with hypersomnia in an adult patient. *Epileptic Disord.* 2014;16(3):366–369. doi: 10.1684/epd.2014.0669
- Jang SH, Chang CH, Jung YJ, Seo JP. Post-stroke hypersomnia. *Int J Stroke.* 2016;11(1):5–6. doi: 10.1177/1747493015607502
- Ferre A, Ribo M, Rodriguez-Luna D, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. *Neurologia.* 2013;28(2):103–118. doi: 10.1016/j.nrl.2010.09.016
- Bukkieva T, Pospelova M, Efimtsev A, et al. Functional Network Connectivity Reveals the Brain Functional Alterations in Breast Cancer Survivors. *J Clin Med.* 2022;11(3):617. doi: 10.3390/jcm11030617
- Farisse J, Guedj E, Richieri R, et al. Left temporopolar impairment in a case of posttraumatic hypersomnia. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(6):473–475. doi: 10.1097/HTR.0b013e3182803eda
- Levesque J, Eugene F, Joannette Y, et al. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry.* 2003;53(6):502–510. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01817-6
- Beauregard M, Paquette V, Levesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport.* 2006;17(8):843–846. doi: 10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f
- Zhang H, Yang X, Yao L, et al. EEG microstates analysis after TMS in patients with subacute stroke during the resting state. *Cereb Cortex.* 2024;34(1):480. doi: 10.1093/cercor/bhad480
- Koch G, Bonni S, Casula EP, et al. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(2):170–178. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3639
- Gill JS, Sillitoe RV. Functional Outcomes of Cerebellar Malformations. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:441. doi: 10.3389/fncel.2019.00441
- Bonni S, Motta C, Pellicciari MC, et al. Intermittent Cerebellar Theta Burst Stimulation Improves Visuo-motor Learning in Stroke Patients: a Pilot Study. *Cerebellum.* 2020;19(5):739–743. doi: 10.1007/s12311-020-01146-2
- Cao L, Fu W, Zhang Y, et al. Intermittent  $\theta$  burst stimulation modulates resting-state functional connectivity in the attention network and promotes behavioral recovery in patients with visual spatial neglect. *Neuroreport.* 2016;27(17):1261–1265. doi: 10.1097/WNR.0000000000000689
- Rao J, Li F, Zhong L, et al. Bilateral Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation Combined with Swallowing Speech Therapy for Dysphagia After Stroke: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2022;36(7):437–448. doi: 10.1177/15459683221092995
- Markett S, Nothdurfter D, Focsa A, et al. Attention networks and the intrinsic network structure of the human brain. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(4):1431–1448. doi: 10.1002/hbm.25734
- Ros T, Michela A, Mayer A, et al. Disruption of large-scale electrophysiological networks in stroke patients with visuospatial neglect. *Netw Neurosci.* 2022;6(1):69–89. doi: 10.1162/netn\_a\_00210
- Puig-Pijoan A, Giralte-Steinhauer E, Zabalza de Torres A, et al. Underdiagnosis of Unilateral Spatial Neglect in stroke unit. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(5):441–446. doi: 10.1111/ane.12998
- Zhang Y, Ye L, Cao L, Song W. Resting-state electroencephalography changes in poststroke patients with visuospatial neglect. *Front Neurosci.* 2022;16:974712. doi: 10.3389/fnins.2022.974712
- Hammerbeck U, Gittins M, Vail A, et al. Spatial Neglect in Stroke: Identification, Disease Process and Association with Outcome During Inpatient Rehabilitation. *Brain Sci.* 2019;9(12):374. doi: 10.3390/brainsci9120374
- Doron N, Rand D. Is Unilateral Spatial Neglect Associated With Motor Recovery of the Affected Upper Extremity Poststroke? A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(3):179–187. doi: 10.1177/1545968319832606
- Zheng JH, Ma JJ, Sun WH, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease is Related to Functional Abnormalities in the Left Angular Gyrus. *Clin Neuroradiol.* 2023;33(1):121–127. doi: 10.1007/s00062-022-01190-x
- Huang YS, Liu FY, Lin CY, et al. Brain imaging and cognition in young narcoleptic patients. *Sleep Med.* 2016;24:137–144. doi: 10.1016/j.sleep.2015.11.023

## ОБ АВТОРАХ

**Лидия Игоревна Трушина**; ORCID: 0000-0001-6198-8583;  
eLibrary SPIN: 1003-8523; ResearcherID: KEI-5396-2024;  
e-mail: lidabondarenko@yandex.ru

**Иван Константинович Терновых**; ORCID: 0000-0002-0074-4021;  
eLibrary SPIN: 8208-9241; ResearcherID: AAB-5284-2020;  
e-mail: ternovykh\_ik@almazovcentre.ru

**\*Яна Альбертовна Филин**; адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0009-0009-0778-6396;  
e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Татьяна Михайловна Алексеева**, докт. мед. наук, профессор; ResearcherID: S-8806-2017; ORCID: 0000-0002-4441-1165;  
eLibrary SPIN: 3219-2846; e-mail: atmspb@mail.ru

**Александр Юрьевич Ефимцев**, докт. мед. наук, доцент кафедры; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168;  
ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

**Геннадий Евгеньевич Труфанов**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
ResearcherID: ABE-3366-2020; e-mail: trufanovge@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Lidiya I. Trushina**; ORCID: 0000-0001-6198-8583;  
eLibrary SPIN: 1003-8523; ResearcherID: KEI-5396-2024;  
e-mail: lidabondarenko@yandex.ru

**Ivan K. Ternovykh**; ORCID: 0000-0002-0074-4021;  
eLibrary SPIN: 8208-9241; ResearcherID: AAB-5284-2020;  
e-mail: ternovykh\_ik@almazovcentre.ru

**\*Yana A. Filin**; address: 2, Akkuratova st., St. Petersburg, Russia, 197341; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin\_yana@mail.ru

**Tatyana M. Alekseeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ResearcherID: S-8806-2017; ORCID: 0000-0002-4441-1165;  
eLibrary SPIN: 3219-2846; e-mail: atmspb@mail.ru

**Alexander Yu. Efimtsev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2249-1405;  
eLibrary SPIN: 3459-2168; ResearcherID: L-1124-2015;  
e-mail: atralf@mail.ru

**Gennady E. Trufanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581;  
ResearcherID: ABE-3366-2020; e-mail: trufanovge@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

# Resting state functional magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation

Elena A. Potemkina<sup>1</sup>, Artem G. Trufanov<sup>2, 3</sup>, Alexander Yu. Efimtsev<sup>1</sup>, Aleksey Yu. Polushin<sup>3</sup>, Viktoriya V. Volgina<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by multifocal foci of demyelination in the central nervous system, usually affecting people of working age. The disease causes damage to the blood-brain barrier, the development of multifocal inflammation, destruction of the myelin sheath of axons and various degrees of damage. It is clinically manifested by restriction of motor activity, visual acuity, as well as other symptoms leading to loss of performance and disability of the patient.

**AIM:** determination of changes in the functional connectivity of brain neural networks in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation by performing functional magnetic resonance imaging at rest.

**MATERIALS AND METHODS:** The data of functional magnetic resonance imaging of patients with multiple sclerosis were analyzed in dynamics before and after the use of high-dose immunosuppressive therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. The study involved 25 patients with a verified diagnosis of multiple sclerosis. Each underwent complex magnetic resonance imaging at two time points (before and after high-dose immunosuppressive therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation) with a difference of 12 months, which included structural magnetic resonance imaging – in order to exclude the presence of pathological foci in the brain (in addition to foci of multiple sclerosis) and functional magnetic resonance imaging. – resonance imaging at rest — to assess functional connectivity. Also, according to the method generally accepted in classical neurology, a clinical neurological examination was performed.

**RESULTS:** At the stage of comparing data on the two groups obtained using functional magnetic resonance imaging at rest, changes in functional activity were detected in various parts of the brain, presumably responsible for clinical differences in the studied groups.

**CONCLUSION:** Currently, the links between brain structures and morphological changes that cause cognitive impairment in multiple sclerosis are being studied. To predict the progression of the disease, the development of biomarkers, including those based on functional magnetic resonance imaging, is required. Evaluating changes in the functional connectivity of brain neural networks can help personalize therapeutic and rehabilitation approaches.

**Keywords:** brain neural networks; default mode network; functional MRI; resting-state functional MRI; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; stem cell transplantation.

## To cite this article

Potemkina EA, Trufanov AG, Efimtsev AY, Polushin AY, Volgina VV, Filin YA. Resting state functional magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

УДК 616.8-009.836:616.831-005.4:616-073.75

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

# Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А. Потемкина<sup>1</sup>, А.Г. Труфанов<sup>2, 3</sup>, А.Ю. Ефимцев<sup>1</sup>, А.Ю. Полушин<sup>3</sup>, В.В. Волгина<sup>1</sup>, Я.А. Филин<sup>1</sup><sup>1</sup> НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся мультифокальными очагами демиелинизации в центральной нервной системе, обычно поражающее людей трудоспособного возраста. Болезнь вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера, развитие мультифокального воспаления, разрушение миелиновой оболочки аксонов и различные степени повреждения. Клинически проявляется ограничением двигательной активности, остроты зрения, а также другими симптомами, приводящими к утрате работоспособности и инвалидизации пациента.

**Цель исследования:** определение изменений функциональной коннективности нейросетей головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток путем проведения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.

**Материалы и методы.** Был проведен анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии покоя пациентов с рассеянным склерозом в динамике до и после применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В исследовании участвовало 25 пациентов с верифицированным диагнозом «рассеянный склероз». Каждому была выполнена комплексная магнитно-резонансная томография в двух временных точках (до и после высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) с разницей 12 мес, которая включала в себя структурную магнитно-резонансную томографию — с целью исключения наличия патологических очагов в головном мозге (помимо очагов рассеянного склероза) и функциональную магнитно-резонансную томографию покоя — для оценки функциональной коннективности. Также по общепринятой в классической неврологии методике выполнялось клиничко-неврологическое обследование.

**Результаты.** На этапе сравнения данных о двух группах, полученных с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, были обнаружены изменения функциональной активности в различных участках головного мозга, предположительно ответственных за клинические различия в исследуемых группах.

**Заключение.** В настоящее время изучаются связи между структурами головного мозга и морфологическими изменениями, вызывающими когнитивные нарушения при рассеянном склерозе. Для прогнозирования прогрессирования заболевания требуется разработка биомаркеров, в том числе на основе функциональной магнитно-резонансной томографии. Оценка изменений функциональной коннективности нейросетей головного мозга может помочь персонализировать лечебные и реабилитационные подходы.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография; нейронные сети головного мозга; рассеянный склероз; сеть пассивного режима; трансплантация стволовых клеток; функциональная МРТ; функциональная МРТ покоя.

## Как цитировать

Потемкина Е.А., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Полушин А.Ю., Волгина В.В., Филин Я.А. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

# 多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像研究

Elena A. Potemkina<sup>1</sup>, Artem G. Trufanov<sup>2, 3</sup>, Alexander Yu. Efimtsev<sup>1</sup>, Aleksey Yu. Polushin<sup>3</sup>,  
Viktoriya V. Volgina<sup>1</sup>, Yana A. Filin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**现实意义。**多发性硬化症是一种慢性自身免疫性疾病，以中枢神经系统多灶性脱髓鞘性为特点，通常影响工作年龄的人群。该疾病会导致血脑屏障受损、多灶性炎症、轴突髓鞘破坏和不同程度的损害。临床表现为运动活动受限、视力减退，以及导致患者表现丧失和残疾的其他症状。

**研究目的。**使用静息态功能性核磁共振成像测定多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后大脑神经网络功能连接的变化。

**材料和方法。**对多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像数据进行了动态分析。25名经验证诊断为多发性硬化症的患者参与了研究。每名患者在两个时间点（大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后）接受了综合性的核磁共振成像检查，间隔时间为12个月。检查包括用来排除大脑中是否存在病灶（除了多发性硬化症病变）的结构核磁共振成像磁和，用来评估功能连接性的静息态功能性核磁共振成像。同时根据经典神经病学中普遍接受的方法进行临床神经学检查。

**结果。**在通过静息态功能磁共振成像获得的两组数据的对比阶段，在不同的脑区检测到了功能活动的变化，这可能是造成研究组临床差异的原因。

**结论。**目前正在研究导致多发性硬化症认知障碍的大脑结构和形态变化之间的关系。为了预测疾病进展，需要开发生物标志物，包括基于功能性磁共振成像的生物标志物。许多研究人员认为，根据功能性磁共振成像测量大脑神经网络功能连接性的变化，可以反映疾病的进程、治疗效果和神经康复情况。对这些变化的评估可能有助于制定个性化的治疗和康复的方法。

**关键词：**核磁共振成像；大脑神经网络；多发性硬化症；默认模式网络；干细胞移植；功能性核磁共振成像；静息态功能性核磁共振成像。

## To cite this article

Potemkina EA, Trufanov AG, Efimtsev AY, Polushin AY, Volgina VV, Filin YA. 多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像研究. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024



## BACKGROUND

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by spatially and temporally distributed multifocal inflammatory demyelinating lesions in the central nervous system (CNS) and usually affects people of working age [1].

In MS, the blood–brain barrier is damaged, multifocal inflammation and reactive gliosis develop, and the myelin sheath of axons undergoes degrees of destruction [1].

Clinically, MS is manifested by reduced motor activity (e.g., unsteady gait, dysmetria, and intention tremor), reduced visual acuity to complete blindness, ophthalmoplegia, nystagmus, hearing loss, monoparesis and hemiparesis, sensory disturbances, and cognitive dysfunction (e. g., reduced memory and attention and chronic fatigue and tiredness), leading to persistent loss of work capacity and disability of the patient [2].

Patients gradually lose their ability to work, function, and care for themselves as MS progresses. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) is used to evaluate the patient's condition. Additionally, it can be employed in classifying the disability level of patients from 0 (no disability) to 10 (MS as the cause of death) [3].

Currently, the 2021 McDonald criteria are used to diagnose MS [2, 3]. They are based on two characteristics: spatial distribution (presence of two or more clinical lesions and distribution of lesions in two or more CNS regions according to magnetic resonance imaging (MRI)) and temporal distribution (clinical exacerbations involving a new CNS region and new MS lesions according to MRI) [2]. Moreover, MS diagnosis includes cerebrospinal fluid evaluation and oligoclonal immunoglobulin G (IgG) testing. The diagnosis is confirmed by MRI.

Recently, special attention has been paid to assessing changes in functional connectivity between brain structures and morphological changes in these structures, associated with cognitive impairment, as the state of brain matter is crucial in predicting MS progression. This requires developing biomarkers based on advanced neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), which provides information about the state of brain matter and predict disease progression.

fMRI is a neuroimaging technique for examining changes in functional connectivity to diagnose various neurological disorders based on changes in the blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal, which in turn is affected by changes in neuronal activity in a specific brain region [1].

There are 2 types of fMRI, resting-state fMRI and dynamic fMRI [4]. Resting-state fMRI is used to investigate functional brain connectivity, whereas dynamic fMRI measures brain activation in response to specific tasks performed by patients during the examination.

The tasks are divided into several categories. The first category includes sensorial and active motor tasks, such as flexion and extension of four fingers of the dominant hand, flexion and extension of the foot, manipulation of objects used daily, and opposition of the index finger to the thumb of the dominant hand. The second category involves active cognitive tasks, such as the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) and Paced Visual Serial Addition Test (PVSAT), and immediate and delayed memory tasks [5–9].

Functional brain connectivity changes visualized by resting-state fMRI can be used as biomarkers of cognitive impairment, as this criterion reflects the coherence of biological neural networks.

Networks are classified as follows: default mode network (DMN), salience detection network (SDN), and central executive network (CEN) [3, 10].

Each network has its topography and scope. The DMN, which is less active during performing complex tasks requiring increased attention, involves several anatomical regions, including the ventromedial prefrontal, dorsomedial prefrontal, lateral medial, and posterior cingulate cortices [11]. The SDN acts as a filter for the most critical stimuli and provides the ability to focus on a specific intellectual task. It is located in the anterior insula and dorsal anterior cingulate gyrus. The CEN integrates the dorsolateral prefrontal cortex with the posterior parietal cortex and processes incoming information, maintaining attention, manipulating memory, and performing tasks requiring cognitive effort.

Several studies have reported that changes in the functional connectivity of the brain's neural networks indicate disease progression, treatment efficacy, and neurorehabilitation [3, 12, 13]. In the future, assessment of functional brain connectivity may be beneficial in developing personalized treatment and rehabilitation approaches according to functional impairment severity [12].

The current approach to MS treatment includes three components: attack therapy, disease-modifying drugs (DMTs), and symptomatic therapy; however, many studies focused on finding new treatment options for MS patients [2]. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic cell transplantation (HDIT/AHSCT) plays a role in achieving stable long-term remissions [14, 15].

The treatment involves several steps: mobilization and collection of hematopoietic stem cells (HSCs) from the patient's bone marrow, cryopreservation and storage of the HSC graft, high-dose immunosuppression (conditioning regimen), and re-infusion of the thawed HSC graft 48 hours after the last dose of the cytostatic agent [16].

This *study* aimed to determine changes in functional connectivity of neural networks in MS patients before and after HDIT/AHSCT using resting-state fMRI findings.

MATERIALS AND METHODS

Resting-state fMRI findings in MS patients before and after HDIT/AHSCT were evaluated. The study included 25 patients with confirmed MS diagnosis. Each patient underwent comprehensive MRI at two time points (pre- and post-HDIT/AHSCT) 12 months apart, including structural MRI to rule out abnormal brain lesions (other than MS lesions) and resting-state fMRI to assess functional brain connectivity.

A 3.0 Tesla tomograph was used for MRI. Patients were instructed to lie open-eyed (not asleep) and not to fixate their gaze during scanning. A T1-weighted gradient-echo MP-RAGE pulse sequence was utilized to align fMRI images with anatomical brain structures (Table 1).

Furthermore, a clinical neurological examination using a classic method generally accepted in neurology was performed, including an objective assessment of the neurological status and evaluation of the patient using EDSS.

The inclusion criteria for HDIT/AHSCT were as follows:

- 1. Age 18–65 years and confirmed MS diagnosis (EDSS1.0–6.5)
- 2. Confirmed MS progression despite standard therapy; EDSS worsening of ≥1 from a baseline of <5, and EDSS worsening of ≥0.5 from a baseline of >5
- 3. New (including Gd+) MS lesions according to MRI findings
- 4. No serious comorbidities
- 5. No treatment with interferons and immunosuppressants within the last 3 months.

Based on HDIT/AHSCT findings, patients were divided into two groups: Group 1 (*n* = 18; favorable outcome group), patients with complete remission within one year, and Group 2 (*n* = 7, unfavorable outcome group), patients with at least one attack within one year of treatment.

The functional connectivity of the neural networks was evaluated using the CONN toolbox v20a based on SPM 12. The groups were compared to identify individual

areas of altered functional connectivity of resting-state neural networks.

FINDINGS

When the resting-state fMRI findings were compared between the two groups, changes in functional activity were found in several brain regions believed to be responsible for the clinical differences between the study groups.

Changes were found in the following neural networks: DMN, sensorimotor neural network, dorsal attention network, frontoparietal network, and anterior and posterior cerebellar neural networks (Table 2).

DMN Evaluation

DMN was the first resting-state neural network to be compared. This is the brain’s “true” resting-state network of because it is evaluated in the absence of cognitive and motor paradigms in the patient. Several studies showed that impaired functional connectivity in this network indicate the presence of cognitive and affective disorders [7, 17]. Moreover, it was found that the process of patient disability is correlated with the disruption of the main resting neural network.

Comparison groups for changes in functional connectivity for this network showed an increase in clusters in the prefrontal region in group 1 (the successful transplant group). This shows the restoration of connections in this neural network caused by the pool of mirror/silent neurons in the prefrontal region.

Increased functional connectivity of the superior frontal gyri bilaterally (Fig. 1) and diffusely in the frontal lobes leads to changes in the clinical picture with decreased severity of affective disorders in patients and improved Symbolic Digit Modalities Test (SDMT) score.

The cluster (Fig. 2) showed increased activity in the lingual gyrus. These changes also improve the clinical

Table 1. MRI protocol

Таблица 1. Протокол МРТ-исследования

| No. | MRI sequence           | Scan time    | Characteristics of sequences                                                                           |
|-----|------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | t2_tse_tra_320_p2      | 2 min 30 sec | FOV 220 × 220 mm, slice thickness 4.0 mm, TR 6,000 ms, TE 93 ms, matrix 320 × 320, number of slices 27 |
| 2   | t2_tirm_tra_dark-fluid | 4 min 30 sec | FOV 199 × 220 mm, slice thickness 4.0 mm, TR 9,000 ms, TE 93 ms, matrix 256 × 232, number of slices 27 |
| 3   | T 1 В1 (MPRAGE)        | 9 min        | FOV 240 × 256 mm, slice thickness 1.2 mm, TR 2,300 ms, TE 3 ms, matrix 256 × 240, number of slices 160 |
| 4   | gre_field_mapping      | 1 min 30 sec | FOV 192 × 192 mm, slice thickness 1.2 mm, TR 400 ms, TE 7.4 ms, matrix 64 × 64, number of slices 36    |
| 5   | ep2_120_bold_Rest      | 6 min        | FOV 192 × 192 mm, slice thickness 4.5 mm, TR 3,000 ms, TE 30 ms, matrix 64 × 64, number of slices 36   |

testing results and, most importantly, the patients’ quality of life. The increase in the area of the detected cluster suggests a high potential for restoring the brain’s main resting-state neural network, as some of the cells in this area are associated with the medial prefrontal cortex. These changes indicate the cause of the positive change in the patients’ mood, level of cognitive capabilities, and some motor functions.

As for the functional affiliation of the detected clusters, then sections 2 and 3 of the cluster (Fig. 2, 3), associated with the DMN, are located in areas close to the structures involved in the formation of this neural network, indicating the restoration of functional connectivity of the neural network itself. Based on this phenomenon, we can potentially expect to see improved memory test scores, attention, psychological components, reduced severity of motor dysfunction due to improved action planning, and increased quality of life.

Our finding of increased functional connectivity of this neural network in patients who were in remission for more

than one year after therapy suggests a reparative potential, possibly based on neuroplasticity or neurogenesis.

Evaluation of the sensorimotor neural network

A sensorimotor neural network (SNN) is a resting-state neural network that is the main network when performing any motor action (Table 3).

When evaluating clusters 1 and 2 of the sensorimotor neural network, the increased functional connectivity in the frontal lobe area was noted (Fig. 4, 5).

Increased functional connectivity was found in the left temporal lobe (Fig. 6). Note that the change in functional connectivity occurs in the gray matter and the area of increased activity is quite large.

Cluster 4 (Fig. 7) showed increased functional connectivity in the angular gyrus. The angular gyrus is a brain region located primarily in the anterolateral region of the parietal lobe. Its role is associated with the transmission of visual information to Wernicke’s area for the acquisition of written language.

Table 2. Clusters of the default mode network of the brain

Таблица 2. Кластеры сети пассивного режима работы мозга

| Cluster No. | Position (x, y, z) | Size of Cluster | FWR      | FDR      | p-unc    | peak p-FWE | peak p-unc | Location of cluster                                                                                                           |
|-------------|--------------------|-----------------|----------|----------|----------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | +04, +60, +24      | 344             | 0.000000 | 0.000000 | 0.000000 | 0.000387   | 0.000000   | Right frontal lobe, right superior frontal gyrus, left superior frontal gyrus, left frontal lobe, right parac- ingulate gyrus |
| 2           | -20, -70, +00      | 121             | 0.002707 | 0.002514 | 0.000055 | 0.477232   | 0.000003   | Left lingual gyrus, left intracalca- rine cortex, left occipital fusiform gyrus                                               |
| 3           | +18, -50, -42      | 112             | 0.004425 | 0.002743 | 0.000090 | 0.123083   | 0.000001   | Right cerebellar hemisphere                                                                                                   |

Note. FWR — Family-Wise Error Rate, *p*-value at the family-wise error rate; FDR — False Discovery Rate, *p*-value at the false discovery rate; p-unc — uncorrected *p*-value; peak p-FWE — peak *p*-value at the family-wise error rate; peak p-unc — peak uncor- rected *p*-value

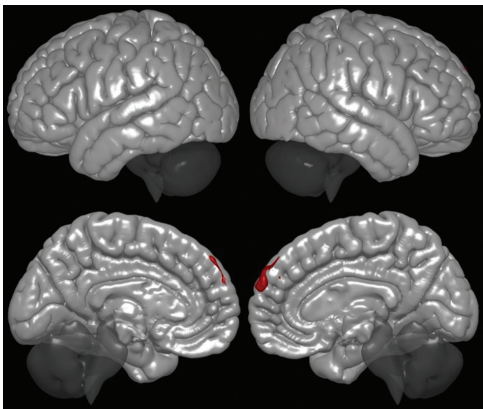


Fig. 1. Cluster N 1 of the default mode network  
Рис. 1. Кластер № 1 сети пассивного режима

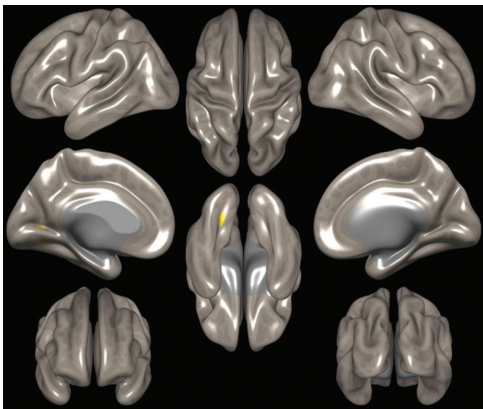
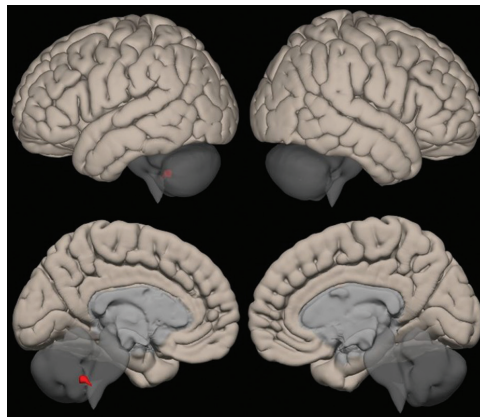


Fig. 2. Cluster N 2 of the default mode network  
Рис. 2. Кластер № 2 сети пассивного режима

**Fig. 3.** Cluster N 3 of the default mode network**Рис. 3.** Кластер № 3 сети пассивного режима

The SNN also showed a positive increase in functional connectivity in the areas of the SNN's structures as well as in the left frontal and temporal lobes (all patients were right-handed). This suggests that the patients have increased control over their own movements and that the areas responsible for motor skill acquisition are being restored.

## DISCUSSION

MS is a chronic and potentially disabling disease that requires early diagnosis and appropriate treatment.

The current standard of care for MS patients is corticosteroids and DMTs. However, these agents do not provide a complete stable remission, so researchers are looking for new treatment methods, and HDIT/AHSCT is

one of these new treatment options. The literature shows that HDIT/AHSCT reduces the annual attack rate, which is consistent with our data (more than 70% of patients achieved complete remission within 1 year).

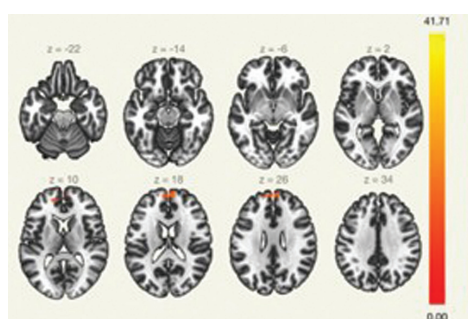
fMRI is a potential technique for evaluating treatment and rehabilitation. In the present study, resting-state fMRI was used to assess the functional connectivity of the DMN and SNN. The neural networks described above showed the presence of clusters of increased functional connectivity in clinically significant regions of the brain in patients with a successful outcome of HDIT/AHSCT (e.g., in the frontal lobes, angular and lingual gyri). This correlated with improved SDMT scores and reduced severity of affective disorders. However, further magnetic resonance imaging with resting-state fMRI and neurological monitoring over time are warranted to compare

**Table 3.** Clusters of the sensorimotor neural network**Таблица 3.** Кластеры сенсомоторной нейросети

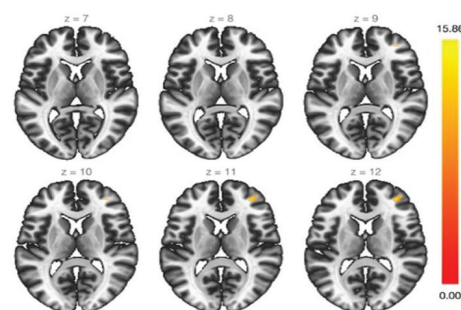
| Cluster No. | Position (x, y, z) | Size of Cluster | FWR      | FDR      | p-unc    | peak p-FWE | peak p-unc | Location of cluster                                                                                                                                   |
|-------------|--------------------|-----------------|----------|----------|----------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | +06, +58, +22      | 371             | 0.000000 | 0.000000 | 0.000000 | 0.006336   | 0.000000   | Right frontal lobe, left frontal lobe, left superior frontal gyrus, right superior frontal gyrus, left paracingulate gyrus, right paracingulate gyrus |
| 2           | +36, +46, +14      | 190             | 0.000100 | 0.000069 | 0.000002 | 0.974484   | 0.000027   | Right frontal lobe, right middle frontal gyrus                                                                                                        |
| 3           | -50, +08, -42      | 141             | 0.001061 | 0.000382 | 0.000022 | 0.840376   | 0.000011   | Left temporal lobe                                                                                                                                    |
| 4           | +48, -46, +12      | 140             | 0.001117 | 0.000382 | 0.000023 | 0.776472   | 0.000008   | Right angular gyrus, right middle temporal gyrus, right temporo-occipital region, right posterior part of supramarginal gyrus                         |

**Note.** FWR — Family-Wise Error Rate,  $p$ -value at the family-wise error rate; FDR — False Discovery Rate,  $p$ -value at the false discovery rate;  $p$ -unc — uncorrected  $p$ -value; peak  $p$ -FWE — peak  $p$ -value at the family-wise error rate; peak  $p$ -unc — peak uncorrected  $p$ -value

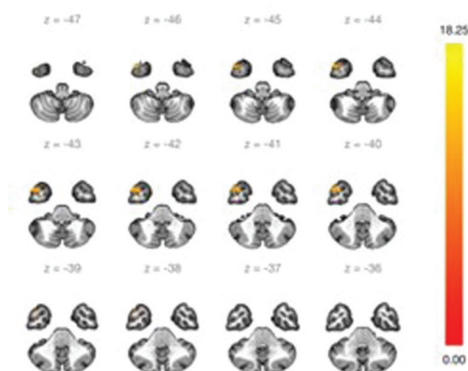




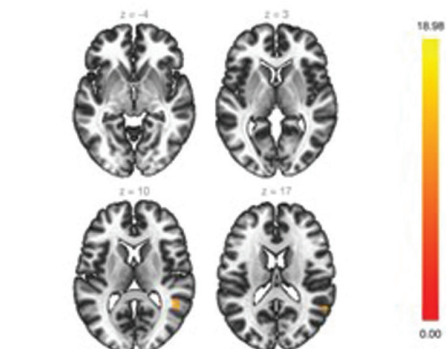
**Fig. 4.** Cluster N 1 of the sensorimotor neural network  
**Рис. 4.** Кластер № 1 сенсомоторной нейросети



**Fig. 5.** Cluster N 2 of the sensorimotor neural network  
**Рис. 5.** Кластер № 2 сенсомоторной нейросети



**Fig. 6.** Cluster N 3 of the sensorimotor neural network  
**Рис. 6.** Кластер № 3 сенсомоторной нейросети



**Fig. 7.** Cluster N 4 of the sensorimotor neural network  
**Рис. 7.** Кластер № 4 сенсомоторной нейросети

MRI with clinical and neurological findings, and a larger patient population should be evaluated.

## CONCLUSION

Resting-state fMRI allows quantitative and objective detection of changes in the functional connectivity of neural networks in patients with successful outcome of

high-dose immunosuppressive therapy with autologous HSC transplantation.

Further evaluation of the functional connectivity of neural networks in this patient population may enable identifying functional markers that could predict the HDIT/AHSCT outcome. This requires targeted exploration of the brain's neural networks using resting-state fMRI and dynamic MRI.

## REFERENCES

1. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast.* 2015;2015:481574. doi: 10.1155/2015/481574
2. Clinical guidelines — Multiple sclerosis — 2022–2023–2024 (13.07.2022) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. As of July 13, 2022 on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1226\\_kr22G35p0MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35p0MZ.pdf) (In Russ.)
3. Hejazi S, Karwowski W, Farahani FV, et al. Graph-Based Analysis of Brain Connectivity in Multiple Sclerosis Using Functional MRI: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2023;13(2):246. doi: 10.3390/brainsci13020246
4. Giorgio A, De Stefano N. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(2):163–176. doi: 10.1055/s-0036-1579737
5. Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
6. Manca R, Sharrack B, Paling D, et al. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2018;388:115–127. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.003
7. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2016;134 Suppl 200:39–46. doi: 10.1111/ane.12654
8. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018;55(Suppl 1):S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349
9. Nelson F, Akhtar MA, Zúñiga E, et al. Novel fMRI working memory paradigm accurately detects cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(6):836–847. doi: 10.1177/1352458516666186



10. Jandric D, Doshi A, Scott R, et al. A Systematic Review of Resting-State Functional MRI Connectivity Changes and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Brain Connect.* 2022;12(2):112–133. doi: 10.1089/brain.2021.0104
11. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(8):503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
12. Tavazzi E, Cazzoli M, Pirastru A, et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. *Front Neurosci.* 2021;15:707675. doi: 10.3389/fnins.2021.707675
13. Tavazzi E, Bergsland N, Cattaneo D, et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J Neurol.* 2018;265(6):1393–1401. doi: 10.1007/s00415-018-8859-y

14. Tolf A, Fagius J, Carlson K, et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(5):320–327. doi: 10.1111/ane.13147
15. Msheik A, Assi F, Hamed F, et al. Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A 2023 Review of Published Studies. *Cureus.* 2023;15(10):e47972. doi: 10.7759/cureus.47972
16. Nicholas RS, Rhone EE, Mariottini A, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series. *Neurology.* 2021;97(9):e890–e901. doi: 10.1212/WNL.00000000000012449
17. Bonavita S, Sacco R, Esposito S, et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? *Eur J Neurol.* 2016;24(1):27–36. doi:10.1111/ene.13112

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prosperini L., Piattella M.C., Gianni C., Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis // *Neural Plast.* 2015. Vol. 2015. Art. 481574. doi: 10.1155/2015/481574
2. Клинические рекомендации — Рассеянный склероз — 2022–2023–2024 (13.07.2022) — Утверждены Минздравом РФ. По состоянию на 13.07.2022 на сайте МЗ РФ. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1226\\_kr22G35p0MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35p0MZ.pdf) (дата обращения: 20.04.2024).
3. Hejazi S., Karwowski W., Farahani F.V., et al. Graph-Based Analysis of Brain Connectivity in Multiple Sclerosis Using Functional MRI: A Systematic Review // *Brain Sci.* 2023. Vol. 13, N 2. P. 246. doi: 10.3390/brainsci13020246
4. Giorgio A., De Stefano N. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis // *Semin. Neurol.* 2016. Vol. 36, N 2. P. 163–176. doi: 10.1055/s-0036-1579737
5. Rocca M.A., Schoonheim M.M., Valsasina P., et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective // *Neuroimage Clin.* 2022. Vol. 35. Art. 103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
6. Manca R., Sharrack B., Paling D., et al. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review // *J. Neurol. Sci.* 2018. Vol. 388. P. 115–127. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.003
7. Rocca M.A., De Meo E., Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* 2016. Vol. 134, Suppl 200. P. 39–46. doi: 10.1111/ane.12654
8. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite // *Noro Psikiyatr. Ars.* 2018. Vol. 55, Suppl. 1, P. S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349
9. Nelson F., Akhtar M.A., Zúñiga E., et al. Novel fMRI working memory paradigm accurately detects cognitive impairment in

multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2017. Vol. 23, N 6. P. 836–847. doi: 10.1177/1352458516666186

10. Jandric D., Doshi A., Scott R., et al. A Systematic Review of Resting-State Functional MRI Connectivity Changes and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis // *Brain Connect.* 2022. Vol. 12, N 2. P. 112–133. doi: 10.1089/brain.2021.0104
11. Smallwood J., Bernhardt B.C., Leech R., et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective // *Nat. Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 22, N 8. P. 503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
12. Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastru A., et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Art. 707675. doi: 10.3389/fnins.2021.707675
13. Tavazzi E., Bergsland N., Cattaneo D., et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study // *J. Neurol.* 2018. Vol. 265, N 6. P. 1393–1401. doi: 10.1007/s00415-018-8859-y
14. Tolf A., Fagius J., Carlson K., et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation // *Acta Neurol. Scand.* 2019. Vol. 140, N 5. P. 320–327. doi: 10.1111/ane.13147
15. Msheik A., Assi F., Hamed F., et al. Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A 2023 Review of Published Studies // *Cureus.* 2023. Vol. 15, N 10. P. e47972. doi: 10.7759/cureus.47972
16. Nicholas R.S., Rhone E.E., Mariottini A., et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series // *Neurology.* 2021. Vol. 97, N 9. P. e890–e901. doi: 10.1212/WNL.00000000000012449
17. Bonavita S., Sacco R., Esposito S., et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? // *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 24, N 1. P. 27–36. doi:10.1111/ene.13112

## AUTHORS' INFO

**Elena A. Potemkina;** ORCID: 0000-0003-3987-9916;  
ResearcherID: ABF-8381-2021;  
e-mail: lenagorbunova-124@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Елена Алексеевна Потемкина;** ORCID: 0000-0003-3987-9916;  
ResearcherID: ABF-8381-2021;  
e-mail: lenagorbunova-124@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Artem G. Trufanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine),  
Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2905-9287;  
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

**Alexander Yu. Efimtsev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2249-1405;  
eLibrary SPIN: 3459-2168; ResearcherID: L-1124-2015;  
e-mail: atralf@mail.ru

**Aleksey Yu. Polushin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

**Viktoriya V. Volgina**; ORCID: 0009-0003-1517-8709;  
e-mail: volginaviktoria1@gmail.com

**\*Yana A. Filin**; address: 2, Akkuratova str.,  
Saint Petersburg, Russia, 197341; ORCID: 0009-0009-0778-6396;  
e-mail: filin\_yana@mail.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

## ОБ АВТОРАХ

**Артем Геннадьевич Труфанов**, докт. мед. наук,  
профессор кафедры; ORCID: 0000-0003-2905-9287;  
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

**Александр Юрьевич Ефимцев**, докт. мед. наук, доцент кафедры; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168;  
ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

**Алексей Юрьевич Полушин**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

**Виктория Владимировна Волгина**; ORCID: 0009-0003-1517-8709;  
e-mail: volginaviktoria1@gmail.com

**\*Яна Альбертовна Филин**; адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0009-0009-0778-6396;  
e-mail: filin\_yana@mail.ru

УДК 614.3:614.449

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

# Эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Республики Камерун с использованием квантовой географической информационной системы (QGIS)

Э.Э.К. Юмба<sup>1</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, А.Е. Зобов<sup>1</sup>, Ч.М. Диффи<sup>2</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Корпорация по управлению данными и информацией, Яунде, Камерун

## АННОТАЦИЯ

Представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости COVID-19 по регионам Республики Камерун в динамике с 2020 по 2023 г. Отмечено, что случаи COVID-19 впервые зарегистрированы в Центральном регионе Камеруна, а затем распространились на остальные 9 административных регионов страны со средненедельными темпами прироста в  $38,1 \pm 18,6 \%$  в 2020 г.,  $15,3 \pm 13,1 \%$  в 2021 г., и  $13,4 \pm 12,2 \%$  в 2022 г., однако уровень заболеваемости значительно варьировался по времени и территориям. Эпидемиологический анализ позволил ранжировать территорию Камеруна по величине уровня заболеваемости. Самый высокий показатель регистрировался в районах Север ( $233,1 \text{ ‰}$ ), Прибрежном ( $204,9 \text{ ‰}$ ) и Центр ( $173,7 \text{ ‰}$ ). В регионах Адамава и Крайний Север зарегистрированы самые низкие показатели заболеваемости ( $25,6 \text{ ‰}$  и  $22,5 \text{ ‰}$  соответственно). Представлены результаты сравнительного анализа заболеваемости COVID-19 по времени и территориям, а также по факторам, способствующим быстрому распространению инфекции по всей территории. Сравнительное картирование зарегистрированных случаев COVID-19 в пространстве и времени выполнено для десяти административных регионов страны с использованием полной версии программы QGIS (квантовая ГИС) LTR, при помощи которой наглядно показано распределение случаев по территории и динамике во времени. В течение периода исследования была продемонстрирована связь между случаями COVID-19, зарегистрированными в Камеруне и соседних африканских странах. Показано, что распределение случаев заболевания на национальной территории не всегда зависит от плотности населения в административных районах, а связано с другими факторами риска, которые могут влиять на возникновение и распространение случаев COVID-19.

**Ключевые слова:** эпидемиологический анализ; эпидемиологический надзор; COVID-19; геоинформационная система (ГИС); QGIS (квантовая ГИС); Республика Камерун (Камерун).

## Как цитировать

Юмба Э.Э.К., Кузин А.А., Зобов А.Е., Диффи Ч.М. Эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Республики Камерун с использованием квантовой географической информационной системы (QGIS) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

# Epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 among the population of the Republic of Cameroon using the quantum Geographic Information System (QGIS)

E.A.C. Youmba<sup>1</sup>, Aleksandr A. Kuzin<sup>1</sup>, Andrey E. Zobov<sup>1</sup>, T.M. Dieffi<sup>2</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Data and Information Management Corporation, Yaounde, Cameroon

## ABSTRACT

The results of a retrospective epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 in the regions of the Republic of Cameroon in dynamics from 2020 to 2023 are presented. It was noted that COVID-19 cases were first reported in the Central Region of Cameroon, and then spread to the remaining 9 administrative regions of the country with an average weekly growth rate of  $38.1 \pm 18.6\%$  in 2020,  $15.3 \pm 13.1\%$  in 2021, and  $13.4 \pm 12.2\%$  in 2022, respectively, however, the incidence rate varied significantly in time and space. Epidemiological analysis made it possible to rank the territory of Cameroon by the magnitude of the incidence rate. The highest rate was recorded in the North region (233.1‰), in the Coastal region (204.9‰) and in the Center region (173.7‰). The regions of Adamawa and the Far North had the lowest incidence rates (25.6‰ and 22.5‰, respectively). The results of a comparative analysis of the incidence of COVID-19 infection by time and territory and factors contributing to the rapid spread of infection are presented. Comparative mapping of reported COVID-19 cases in space and time was performed for the 10 administrative regions of the country using the full version of the QGIS (quantum GIS) LTR program; with the help of which the distribution of cases across the territory and dynamics over time was clearly shown. During the study period, the link between COVID-19 cases reported in Cameroon and neighboring African countries was demonstrated. It has been shown that the distribution of cases in the national territory does not always depend on the population density in administrative areas, but is also associated with other risk factors that may affect the occurrence and spread of COVID-19 cases.

**Keywords:** epidemiological analysis; epidemiological surveillance; COVID-19; geographic information system (GIS); QGIS (quantum GIS); Republic of Cameroon (Cameroon).

## To cite this article

Youmba EAC, Kuzin AA, Zobov AE, Dieffi TM. Epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 among the population of the Republic of Cameroon using the quantum Geographic Information System (QGIS). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):301–310. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

Received: 25.06.2024

Accepted: 31.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

# 利用量子地理信息系统（QGIS）对喀麦隆共和国人口中COVID-19发病率进行流行病学分析

E.A.C. Youmba<sup>1</sup>, Aleksandr A. Kuzin<sup>1</sup>, Andrey E. Zobov<sup>1</sup>, T.M. Dieffi<sup>2</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Data and Information Management Corporation, Yaounde, Cameroon

## 摘要

本文介绍2020年至2023年喀麦隆共和国各地区COVID-19发病率的回顾性流行病学分析结果。指出，COVID-19病例首先在喀麦隆中部地区被发现，然后扩散到该国其余9个行政区，2020年的平均周增长率为 $38.1 \pm 18.6\%$ ，2021年为 $15.3 \pm 13.1\%$ ，2022年为 $13.4 \pm 12.2\%$ ，但不同时间和地区的发病率差异很大。通过流行病学分析，可以根据发病率的大小对喀麦隆领土进行排序。北部地区（233.1‰）、沿海地区（204.9‰）和中部地区（173.7‰）的发病率最高。阿达马瓦和北部边远地区的发病率最低（分别为25.6‰和22.5‰）。本文是按时间和地区，以及按导致感染在整个地区迅速蔓延的因素对COVID-19发病率进行比较分析的结果。利用QGIS（Quantum GIS）LTR程序的完整版，对该国10个行政区域发现的COVID-19病例进行空间和时间比较绘图，清楚地显示了病例在领土上的分布情况和随时间变化的动态。在研究期间，喀麦隆和非洲邻国报告的COVID-19病例之间存在联系。研究表明，病例在国家领土上的分布并不总是取决于行政区域内的人口密度，而是与可能影响COVID-19病例发生和传播的其他风险因素有关。

**关键词：**流行病学分析；流行病学监测；COVID-19；地理信息系统（GIS）；QGIS（量子GIS）；喀麦隆共和国（喀麦隆）。

## To cite this article

Youmba EAC, Kuzin AA, Zobov AE, Dieffi TM. 利用量子地理信息系统（QGIS）对喀麦隆共和国人口中COVID-19发病率进行流行病学分析. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):301–310. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633791>

Received: 25.06.2024

Accepted: 31.07.2024

Published: 30.09.2024



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) и начавшаяся в декабре 2019 г. в Китае, стала самым масштабным вызовом человечеству в XXI в. [1, 2]. У большинства людей, заболевших COVID-19, болезнь протекала скрыто либо по типу острого респираторного заболевания легкой или средней степени тяжести. Тяжелая форма заболевания чаще развивалась у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями [3, 4]. При этом степень тяжести заболевания зависела от разных факторов, в том числе от состояния иммунорезистентности организма [5]. В процессе взаимодействия с человеком вирус мутировал, появлялись новые штаммы, которые требовали совершенствования тактики лечения и иммунопрофилактики [6]. По состоянию на 6 апреля 2021 г. пандемия COVID-19 затронула более 132 млн человек во всем мире, в том числе 45 млн в Африке [7].

Первый случай заражения SARS-CoV-2 зарегистрирован в Камеруне 6 марта 2020 г. [8–10]. По состоянию на 2 мая 2020 г. официально было известно о 2069 случаях заболевания и 61 случае смерти. Однако, согласно другим источникам, эти цифры сильно занижены [9]. Камерун стал третьей страной в Африке к Югу от Сахары, наиболее пострадавшей от новой коронавирусной инфекции после Южной Африки и Буркина-Фасо, и первой в Центральной Африке [11, 12]. Первые очаги пандемического распространения заболеваемости в Камеруне были зафиксированы в городах Яунде и Дуале, впоследствии все 10 регионов страны были охвачены пандемией [9, 13]. По данным Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения Камеруна, общее количество зарегистрированных случаев заболевания по состоянию на май 2023 г. составило 125 074, при этом с начала пандемии зарегистрировано 1974 летальных исхода (коэффициент летальности составил 0,016 %). В период с марта 2020 по март 2022 г. в Камеруне выявлены следующие варианты вируса: альфа, бета, дельта, омикрон, а уже по состоянию на февраль 2022 г. вариант омикрон полностью заменил все предыдущие [14, 15].

Противоэпидемические мероприятия были организованы по четырем направлениям: активное и раннее выявление заболевших с помощью методик всестороннего скрининга, применение мер социального характера, использование дополнительных методов лабораторной и инструментальной диагностики, а также совершенствование форм, методов и документов учета и отчетности [9, 16]. Заболеваемость COVID-19 имела волнообразное течение с регистрируемыми пиками в марте 2020 г., марте и октябре 2021 г., январе и августе 2022 г. [17]. В настоящее время эпидемиологическая ситуация в Камеруне благополучная, но показатели быстрого распространения, высокий уровень заражения и смертности подтверждают глобальную актуальность этой инфекции [18, 19].

*Цель исследования* — на основе эпидемиологического анализа заболеваемости COVID-19 среди населения Республики Камерун с использованием квантовой географической информационной системы (QGIS) выявить наиболее значимые социальные и природные факторы, обуславливающие региональные эпидемиологические особенности заболеваемости для целей эпидемиологического надзора за COVID-19 и инфекционными заболеваниями в целом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее количество случаев, зарегистрированных с начала пандемии, получено из онлайн-базы данных Управления по борьбе с болезнями, эпидемиями и пандемиями (DLMEP/COUSP) Камеруна. Все случаи COVID-19, зарегистрированные в период с 6 марта 2020 по 28 мая 2023 г., извлечены из Национальной онлайн-базы данных (DHIS2). Демографические данные собраны на уровне Центрального бюро переписи и изучения населения Камеруна (BUCREP), а климатические получены с официального сайта Европейского центра среднесрочных прогнозов погоды (ERA 5) с 2020 по 2023 г.

Картирование выполнено с использованием программного обеспечения QGIS (квантовая ГИС) версия 3.32.3 Лима длинной версии (LTR). Рассчитан уровень заболеваемости COVID-19 на 1000 населения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Rstudio версии 200.07.2. Для выявления социально-демографических факторов риска использовался коэффициент корреляции  $\chi^2$ , для определения роли климатических факторов использован коэффициент корреляции Пирсона  $r$ .

### Критерии соответствия

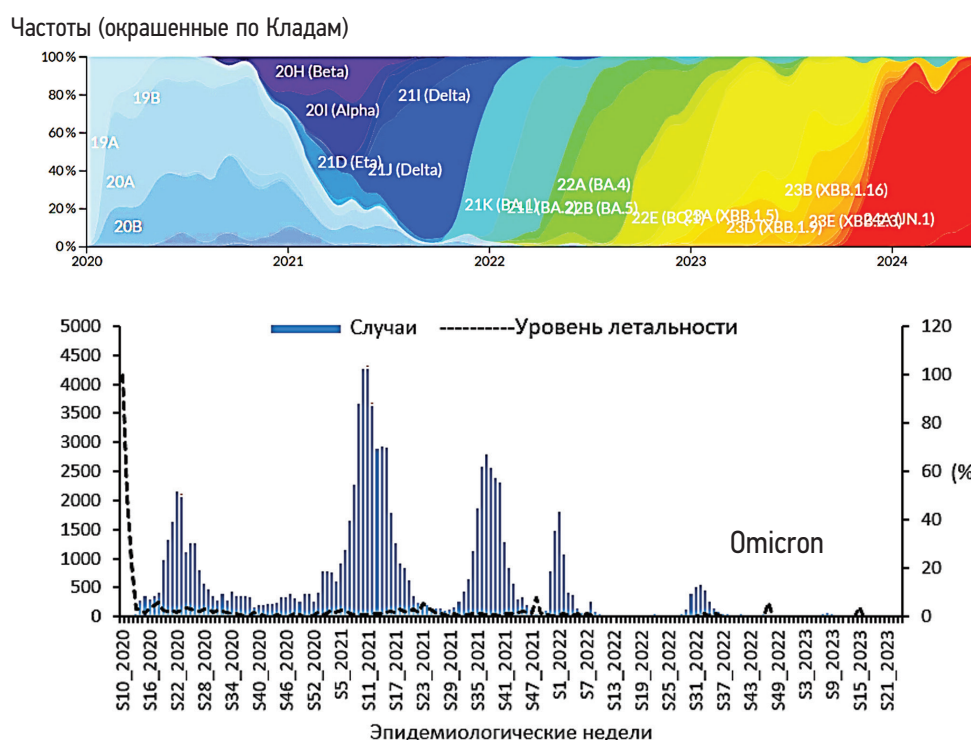
Проанализированные данные соответствовали следующим критериям:

- 1) критерий включения — все зарегистрированные данные о COVID-19 в Камеруне на уровне Центра чрезвычайных операций общественного здравоохранения (CCOUP);
- 2) критерий исключения — неполнота данных после анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На административном уровне Камерун состоит из 10 регионов (соответствующих 10 секторам военного здравоохранения), 58 департаментов, 360 округов, 360 коммун. Общая численность населения оценивалась в 2022 г. в 27,4 млн человек со средней плотностью населения 58,8 человек на км<sup>2</sup> (BUCREP, 2022).

С марта 2020 по май 2023 г. в Центре чрезвычайных операций общественного здравоохранения (CCOUP) зарегистрирован 123 461 случай заболевания COVID-19



**Рис. 1.** Распределение случаев заболевания COVID-19 по неделям сравнительно с геновариантом вируса SARS-CoV-2 в Камеруне в 2020–2023 гг.

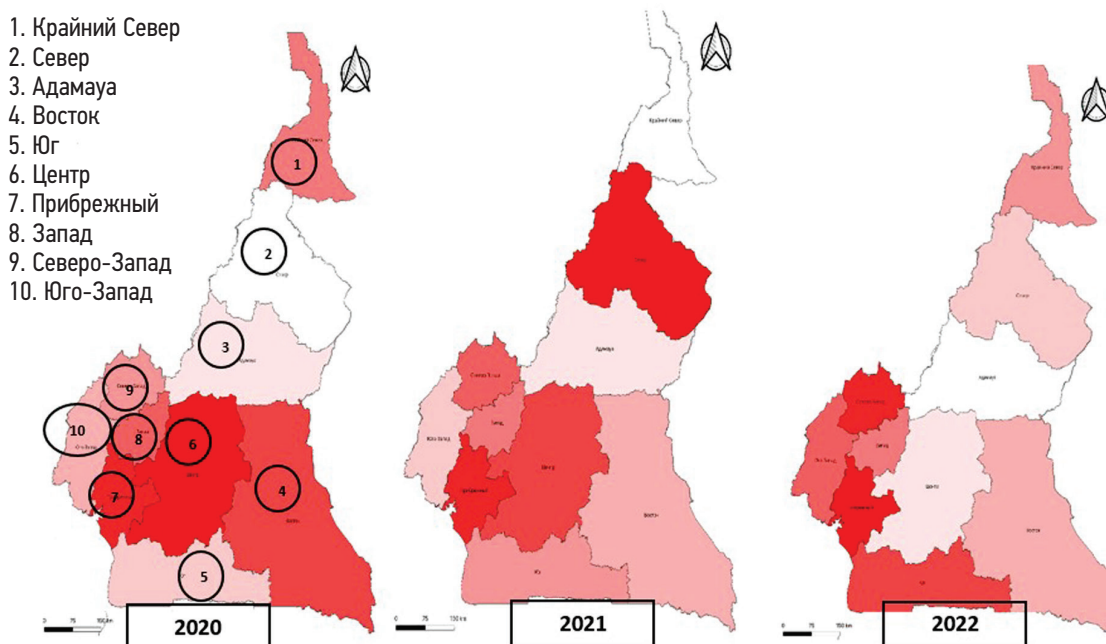
**Fig. 1.** Distribution of COVID-19 cases by week compared with the SARS-CoV-2 virus genovariant in Cameroon from 2020 to 2023

(5 пиков эпидемии, самым смертоносным из которых был третий, вызванный генотипом дельта), летальных исходов — 1948 (рис. 1).

В период с марта 2020 по май 2023 г. случаи COVID-19 зарегистрированы во всех десяти регионах Камеруна. Распределение случаев COVID-19 за вышеуказанный период показывает, что в регионах Север и Прибрежный зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости в диапазоне 233,1 ‰ и 204,9 ‰ соответственно. Регион Север преимущественно мусульманский и по состоянию на 2023 г. занимает седьмое место в рейтинге самых густонаселенных. Кроме того, северные провинции Камеруна, расположенные в Судано-Сахелианской зоне, являются крупными животноводческими районами и находятся на стыке рынков Нигерии и потребительских бассейнов Юга [20]. Регион Прибрежный считается экономической столицей страны и занимает первое место по плотности населения в 2023 г. Самые низкие показатели заболеваемости (22,5 ‰) зафиксированы в регионе Крайний Север, который также относится к густонаселенным и граничит с Чадом. В этом регионе в течение всего года население ведет кочевой образ жизни и практикует перегон скота через трансграничные перегрузочные коридоры, утвержденные в 2023 г. между Камеруном, Центральноафриканской Республикой и Чадом [21]. Анализ показателей заболеваемости по регионам позволяет сделать вывод, что прямой зависимости между плотностью населения и количеством зарегистрированных случаев не наблюдается.

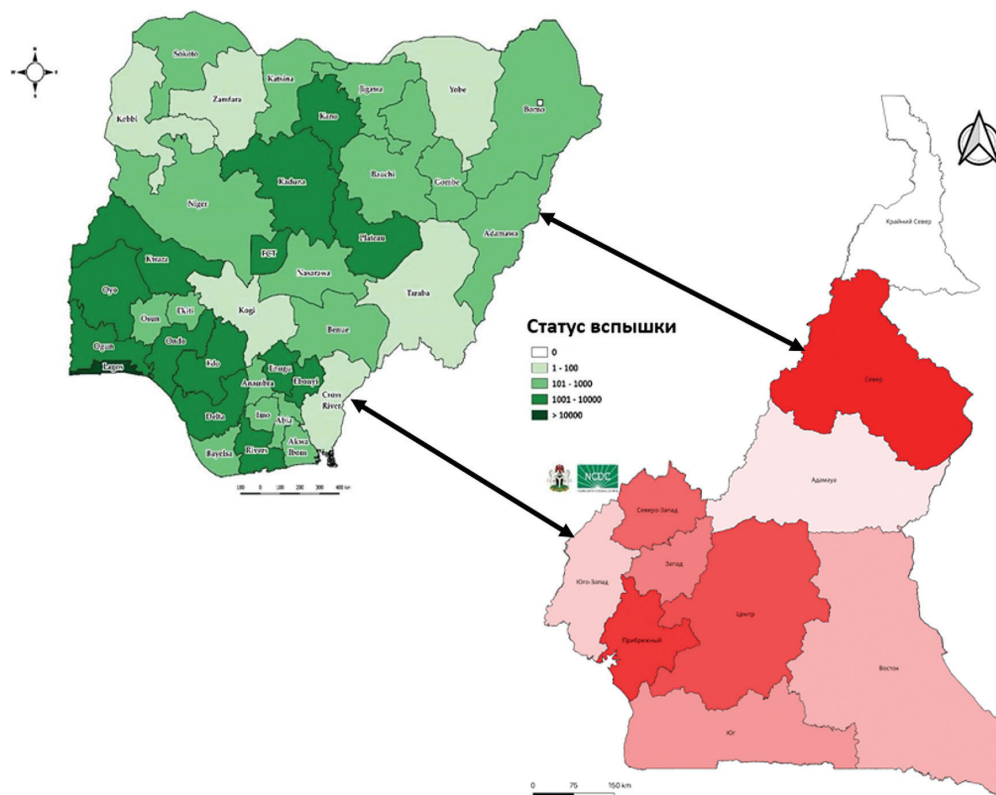
Совершенствование системы эпидемиологического надзора, активное выявление и изоляция заболевших, эффективное использование сил и средств, а также проводимая позже вакцинация во многом способствовали снижению заболеваемости COVID-19 [22]. В исследованном периоде наибольшие уровни заболеваемости регистрировались в северных и прибрежных регионах (233,1 ‰ и 204,9 ‰ соответственно). В свою очередь, самые низкие уровни заболеваемости зарегистрированы в регионах Адамава и Крайний Север (25,6 ‰ и 22,5 ‰ соответственно). Визуализация уровня распространения COVID-19 путем составления карт выполнена с использованием программного обеспечения QGIS в соответствии со следующими этапами: введение слоя, состоящего из региональных и ведомственных шейп-файлов Камеруна, в систему программного обеспечения, введение второго слоя с кодами регионов и перевод регионов на русский язык, введение третьего слоя, определяющего количество случаев по регионам, определение цветовых кодов (интенсивность цветов прямо отражает величину уровня заболевания).

Динамика распространения COVID-19 в Камеруне свидетельствует о преобладании случаев заболевания в южной части страны с экваториальным климатом (жарким и влажным), в отличие от северной части страны с тропическим климатом (жарким и сухим) (рис. 2). Однако динамика распространения инфекции во времени, особенно с 2022 г., показывает сбалансированность заболеваемости и распространение COVID-19 на всей



**Рис. 2.** Динамика распространения COVID-19 по регионам Камеруна (2020–2022 гг.)

**Fig. 2.** Dynamics of COVID-19 spread across the regions of Cameroon (2020–2022)



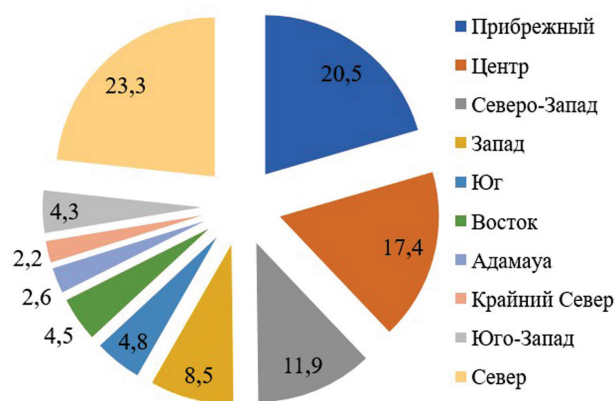
**Рис. 3.** Пример визуализации сопряженности уровней заболеваемости COVID-19 в граничащих с Нигерией регионах Камеруна, выполненный при помощи QGIS

**Fig. 3.** An example of visualization of the conjugacy of COVID-19 incidence levels in the regions of Cameroon bordering Nigeria, performed using QGIS

территории страны с концентрацией случаев заболевания в южной части, особенно в регионах Северо-Запад и Прибрежный.

Соседней с Камеруном страной, в которой, по данным ВОЗ, зарегистрировано наибольшее количество случаев

COVID-19, является Нигерия, граница с которой составляет 1690 км (рис. 3). Официальные пункты въезда между Камеруном и Нигерией расположены на севере (в бассейне озера Чад) и на юге — в регионах Северо-Запад и Юго-Запад.



**Рис. 4.** Распределение зарегистрированных случаев COVID-19 в регионах Камеруна с 2020 по 2023 год (в %)

**Fig. 4.** Distribution of reported COVID-19 cases in the regions of Cameroon from 2020 to 2023 (in %)

В период исследования в Нигерии было подтверждено 266 675 случаев заболевания, а смертность составила 3155 человек [23] по сравнению со 123 461 случаем заболеваний и 1948 летальных исходов в Камеруне, тогда как в Чаде было зарегистрировано 7280 случаев, из них 190 смертельных [24], а в Центральноафриканской Республике и Габоне — 15 367 и 47 584 случаев соответственно, из которых 113 и 303 с летальным исходом [26].

Немаловажную роль в распространении инфекции в Камеруне играет фактор миграции населения из Центральной Африки и региона Великих озер [27]. Согласно статистике Управления верховного комиссара ООН по делам беженцев на 2020 г., в Камерун прибыло около 460 000 беженцев из разных стран субрегиона. Массовые перемещения населения в значительной степени способствовали распространению новых вариантов вируса и возникновению многочисленных эпидемических очагов, демонстрируя крайне высокую значимость социального фактора в развитии эпидемического процесса.

В структуре регионального распределения плотности инцидентности COVID-19 наиболее пораженными являлись регионы Прибрежный, Центр и Север (рис. 4).

Эпидемиологический анализ заболеваемости выявил неравномерность распределения случаев заболевания COVID-19 в различных группах населения Камеруна. Статистически достоверным оказалось влияние на распределение заболеваемости таких социально-демографических факторов, как пол ( $\chi^2 = 36,7$ ,  $p = 0,024$ ), возраст ( $\chi^2 = 294,8$ ,  $p < 0,001$ ), сфера деятельности ( $\chi^2 = 1023,1$ ,  $p < 0,001$ ) и тип агломерации ( $\chi^2 = 2731,1$ ,  $p < 0,001$ ).

По результатам анализа установлено, что, несмотря на преобладание среди населения женщин (50,1 %), группу наибольшего эпидемиологического риска составляли мужчины в возрасте от 15 до 24 лет (73 %), живущие в городских районах и обучающиеся в образовательных

организациях, а также занимающиеся частной практикой (адвокаты, медицинские работники, инженеры и др.).

Полученные данные сходны с результатами исследования, проведенного в католическом университете Яунде, где было показано, что мужчины демонстрировали более высокую восприимчивость к COVID-19, как правило, сопровождающуюся тяжелыми формами заболевания и высокой летальностью [28, 29]. Это может быть объяснено не только молодым возрастом данной группы населения, но и ее высокой социальной активностью, особенно в реальном секторе экономики, а также в тех сферах, которые требуют большей интенсивности социальных коммуникаций (продавцы, фермеры и другие работники сельскохозяйственной сферы). В Камеруне, как и в других странах Центральной Африки, согласно демографическим показателям, африканское население в целом выглядит моложе, чем в Европе, Азии и Северной Америке, где данные свидетельствуют о более высокой летальности от COVID-19 и более высокой частоте госпитализаций среди пожилых людей [30].

Анализ влияния типа агломерации на плотность инцидентности COVID-19 показал, что в наиболее густонаселенных городских районах, имеющих наиболее высокий уровень жизни, зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости. Так, в общем количестве зарегистрированных случаев COVID-19 на долю таких районов приходится 60,6 %, а на сельские и пригородные районы — 32,2 и 7,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что сельские и пригородные районы характеризуются более низкими темпами экономического развития и поэтому более низкой интенсивностью социальных контактов и более выраженным влиянием коренных социокультурных традиций. Такой комплекс социальных факторов обеспечивает сравнительно низкие темпы реализации путей передачи возбудителей инфекции по сравнению с городскими районами. Однако это же может являться и фактором низкой эффективности санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Согласно исследованию, проведенному в Африке в 2020 г., доказано, что в менее урбанизированных районах (при низком уровне социально-экономического развития), как правило, регистрируется более низкая и медленная передача инфекции на ранних стадиях эпидемии [31]. Интенсивное и неконтролируемое перемещение населения в городских районах может служить фактором для быстрого распространения возбудителей.

По результатам анализа установлено, что в общей структуре заболевших наибольшую долю имели учащиеся и студенты (23 %), субъекты, занимающиеся частной практикой (22 %), а также продавцы, фермеры и др. (17,1 %,  $p < 0,001$ ). Наименьшую долю заболевших составляли военнослужащие (1,3 %) и подразделения правоохранительных органов (1,2 %). Исследование, проведенное в странах Африки к югу от Сахары, показывает, что полная приостановка определенных видов деятельности повлияла



на широкую группу профессий частного сектора [32]. Вместе с тем статистические результаты показывают, что нет существенной связи между плотностью населения, природными факторами (количество осадков, ветер, температура и влажность) и распространением COVID-19 среди населения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация с COVID-19 в Камеруне характеризовалась внезапным началом и быстрым распространением с тенденцией к концентрации в южной части страны. Уровни и динамика заболеваемости имели разнонаправленные тенденции в различных регионах Камеруна, обусловленные влиянием комплекса социально-экономических и природных факторов.

Использование квантовой географической информационной системы (QGIS) для целей эпидемиологического надзора позволило визуализировать динамику эпидемической ситуации в сопоставлении с динамикой летальности, что косвенно позволило оценить смену доминирующего

геноварианта возбудителя в конкретном регионе страны.

Таким образом, эпидемиологический анализ и меры по борьбе и защите от COVID-19 должны учитывать факторы риска, влияющие на распространение вируса, среди которых социально-экономические факторы имели первостепенное значение [33].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Э.Э.К. Юмба — обзор литературы, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Кузин — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Е. Зобов — сбор и обработка материалов, написание текста; Ч.М. Диффи — обработка материалов, анализ полученных данных.

**Финансирование.** Работа выполнена без привлечения целевого финансирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сисин Е.И., Голубкова А.А., Козлова И.И., и др. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией медицинских работников и оценка эффективности отдельных технологий их защиты на разных этапах пандемии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 27–36. EDN: WGUPEK doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-27-36
2. Mamoud Zani. L'Organisation des Nations unies et la lutte contre la pandémie de Covid-19 // Cahiers de la recherche sur les droits fondamentaux. 2021. Vol. 19. P. 75–85. doi: 10.4000/crdf.8123
3. Юнкина Л.С., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Смаил Е.М. Анализ эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям и мировой опыт их прогнозирования. литературный обзор // Наука и здравоохранение. 2022. Т. 24, № 1. С. 126–138. EDN: TKLNWM doi: 10.34689/SH.2022.24.1.015
4. Старкова А.К., Седакова Я.А. Сравнительная характеристика выписанных и умерших пациентов с диагнозом COVID-19 (на примере городской клинической больницы им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2021. № 3 (44). С. 39–45. EDN: WSPQBT doi: 10.35177/2226-2342-2021-3-5
5. Zhang S., Yang Z., Li Z.N., et al. Are Older People Really More Susceptible to SARS-CoV-2? // Aging and disease. 2022. Vol. 13, N 5. P. 1336–1347. doi: 10.14336/AD.2022.0130
6. Чемерис Д.А., Мавзютов А.Р., Зубов В.В., и др. Полиморфизм РНК нового коронавируса или загадки SARS-CoV-2 два. ... Дельта, ..., Омикрон ... — хватит ли букв греческого алфавита? // Биомика. 2021. Т. 13, № 4. С. 409–433. EDN: EQABMH doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-29
7. Hansen J.-C., Planchette G., Cavedon J.M., Henri J.F. Contribution à l'étude de l'efficacité et de l'entretien des masques de protection respiratoire COVID en tissu fait maison // Medicine De Catastrophe, Urgences Collectives. 2021. Vol. 5, N 4. P. 308–316. doi: 10.1016/j.pxur.2021.07.003
8. Nsegbe A., Ndoki D., Yemmafou A. Gouvernance de la Covid-19 et impacts socioéconomiques et politiques des mesures prises dans le cadre de la lutte contre la pandémie au Cameroun // Les Cahiers d'Outre-Mer. 2020. Vol. 282. P. 419–435. doi: 10.4000/com.12595
9. Fogha J.V.F., Noubiap J.J. The fight against COVID-19 in Cameroon needs a second breath // Pan. Afr. Med. J. 2020. Vol. 37, N 1. P. 14. doi: 10.11604/pamj.suppl.2020.37.14.23535
10. Eyong J., Fai K.N., Nikolay B., et al. Nationwide retrospective mortality and seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in Cameroon // Scientific African. 2023. Vol. 22. P. e01925. doi: 10.1016/j.sciaf.2023.e01925
11. Esso L., Epée E., Bilounga C., et al. Cameroon's bold response to the COVID-19 pandemic during the first and second waves // Lancet Infect. Dis. 2021. Vol. 21, N 8. P. 1064–1065. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00388-1
12. Epée E., Mandeng N., Libwea J.N., et al. Two years of Cameroon's resilient response to the COVID-19 pandemic // Revue de l'académie des sciences du Cameroun. 2022. Vol. 18. P. 493–500. doi: 10.4314/jcas.v18supplement.3
13. Judson S.D., Njabo K.Y., Torimiro J.N. Regional vulnerability for COVID-19 in Cameroon // Pan. Afr. Med. J. 2020. Vol. 37, Suppl. 1. P. 16. doi: 10.11604/pamj.suppl.2020.37.1.26167
14. Fokam J., Essomba R.G., Njoum R., et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 reveals highest severity and mortality of delta over other variants: evidence from Cameroon // Sci. Rep. 2023. Vol. 13, N 1. P. 21654. doi:10.1038/s41598-023-48773-3
15. Fokam J., Ngoufack Jagni Semengue E., Gouissi Anguechia D.H., et al. XBB.1, BQ.1.1 and atypical BA.4.6/XBB.1 re-



combinants predominate current SARS-CoV-2 Wavelets with flu-like symptoms in Cameroon: A snapshot from genomic surveillance // PLOS Glob. Public Health. 2024. Vol. 4, N 5. P. e0003153. doi: 10.1371/journal.pgph.0003153

16. Mbah M., Bang H., Ndi H., Ndzo J.A. Community Health Education for Health Crisis Management: The Case of COVID-19 in Cameroon // Community Health Equity Res Policy. 2023. Vol. 43, N 4. P. 443–452. doi: 10.1177/0272684X211031106

17. Жоголев С.Д., Юмба Э.К., Кузин А.А., и др. Распространение новой коронавирусной инфекции в африканских странах и ее профилактики. В сб.: Современное научное знание: теория и практика. X юбилейные лужские научные чтения. Санкт-Петербург, 23 мая, 2022. Санкт-Петербург: Ленинградский государственный университет имени А.С. Пушкина, 2022. С. 394–397. EDN: MBNWIS

18. WHO Afro Region. Cameroon. COVID-19 response: April report. 2023. 13 p.

19. Emerging Pandemic Threats Program. National program for the prevention and control of emerging and re-emerging zoonoses. Yaounde. March 2012. 83 p.

20. Labonne M., Magrong P., Oustalet Y. Le secteur de l'élevage au Cameroun et dans les provinces du grand Nord: situation actuelle, contraintes, enjeux et défis. 2003. 12 p. <https://hal.science/hal-00139191/document>

21. Mélanie Requier-Desjardins. The practice of transhumance in Extreme Northern Cameroon since 1970s. Mega Chad Conference. 2003. 12 p. hal-02764145, version 1 (04-06-2020). <https://hal.inrae.fr/hal-02764145>

22. Sandie A.B., Tejiokem M.C., Faye C.M., et al. Observed versus estimated actual trend of COVID-19 case numbers in Cameroon: a data-driven modelling // Infect. Dis. Model. 2023. Vol. 8, N 1. P. 228–239. doi: 10.1016/j.idm.2023.02.001

23. Ugwu C.A., Alao O., John O.G., et al. Immunological insights into COVID-19 in Southern Nigeria // Front. Immunol. 2024. Vol. 15. P. 1305586. doi: 10.3389/fimmu.2024.1305586

24. Gouvernement du Tchad, Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la situation épidémiologique du COVID-19 au Tchad. N 458. 2022. 6 p.

25. Gouvernement de la République Centrafricaine. Rapport de situation quotidien du COVID-19 en République Centrafricaine. N 1004. 2023. 1 p.

26. Wali Wali C., Makita-Ikouaya E. Mobilités et enjeux sanitaires aux confins du Gabon et du Congo à l'heure de la COVID-19 // The Political Space. 2021. Vol. 44. doi: 10.4000/espacepolitique.10132

27. Gormo J. Forced Migration of Chadians in the Faro Division in Northern Cameroon (1980–2010). In: Rodrigues C.U., Tomàs J. Crossing African Borders. Lisbon: Centro de Estudos Internacionais, 2012. P. 71–82

28. Mashige K.P., Osuagwu U.L., Ulagathan S., et al. Economic, Health and Physical Impacts of COVID-19 Pandemic in Sub-Saharan African Regions: A Cross Sectional Survey // Risk Manag Healthc Policy. 2021. Vol. 14. P. 4799–4807. doi: 10.2147/RMHP.S324554

29. Essomba R.G., Bayibeki A.N., Lissom A., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated risk factors during the second wave of infection in a university community in Cameroon // Influenza Other Respir Viruses. 2023. Vol. 17, N 11. P. e13222. doi: 10.1111/irv.13222

30. Tazemda-Kuitsouc G.B., Kuitsouc D., Djuikoue C.I., et al. Assessment of Vulnerability to the Covid-19 Pandemic in the Central African Sub-region // Disaster Med Public Health Prep. 2022. Vol. 17. P. e186. doi: 10.1017/dmp.2022.121

31. Achoki T., Alam U., Were L., et al. COVID-19 pandemic in the African continent: Forecasts of cumulative cases, new infections, and mortality // BMJ Publishing Group. 2022. P. 1–19. Preprint doi: 10.1101/2020.04.09.20059154

32. Danquah M., Schotte S., Sen K. COVID-19 and Employment: Insights from the Sub-Saharan African Experience // Indian J. Labour Econ. 2020. Vol. 63, Suppl. 1. P. 23–30. doi: 10.1007/s41027-020-00251-4

33. Андреев А.А., Андрейчук Ю.В., Арсентьев В.Г., и др. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / Под ред. Е.В. Крюкова. СПб., 2023. 260 с. EDN: QFKFPF

## REFERENCES

1. Sisin EI, Golubkova AA, Kozlova II, et al. The Incidence of a New Coronavirus Infection in Medical Workers and the Evaluation of the Effectiveness of Individual Technologies for their Protection at Different Stages of the Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):27–36. (In Russ.) EDN: WGUPEK doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-27-36

2. Mamoud Zani. L'Organisation des Nations unies et la lutte contre la pandémie de Covid-19. *Cahiers de la recherche sur les droits fondamentaux*. 2021;19:75–85. doi: 10.4000/crdf.8123

3. Yunkina LS, Tokanova ShE, Ospanov EA, Smail EM. Analysis of the epidemiological situation of especially dangerous infections and the world experience of their prediction: a literary review. *Science & Healthcare*. 2022;24(1):126–138. (In Russ.) EDN: TKLNMW doi: 10.34689/SH.2022.24.1.015

4. Starkova AK, Sedakova YA. Comparative characteristics of discharged and deceased patients diagnosed with COVID-19 (on the example of the city clinical hospital named after Prof. A.M. Voyno-Yasenetsky). *Bulletin*

*of Public Health and Healthcare of the Russian Far East*. 2021;(3(44)): 39–45. (In Russ.) EDN: WSP0BT doi: 10.35177/2226-2342-2021-3-5

5. Zhang S, Yang Z, Li ZN, et al. Are Older People Really More Susceptible to SARS-CoV-2? *Aging and disease*. 2022;13(5):1336–1347. doi: 10.14336/AD.2022.0130

6. Chemeris DA, Mavzyutov AR, Zubov VV, et al. RNA polymorphism of novel coronavirus or enigmas of SARS-CoV-2 two. ... Delta, ..., Omicron... Will be there enough letters of the Greek alphabet? *Biomics*. 2021;13(4):409–433. (In Russ.) EDN: EQABMH doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-29

7. Hansen J-C, Planchette G, Cavedon JM, Henri JF. Contribution à l'étude de l'efficacité et de l'entretien des masques de protection respiratoire COVID en tissu fait maison. *Medicine De Catastrophe, Urgences Collectives*. 2021;5(4):308–316. doi: 10.1016/j.pxur.2021.07.003

8. Nsegbe A, Ndoki D, Yemmafouo A. Gouvernance de la Covid-19 et impacts socioéconomiques et politiques des mesures prises dans

le cadre de la lutte contre la pandémie au Cameroun. *Les Cahiers d'Outre-Mer*. 2020; 282: 419–435.

9. Fogha JVF, Noubiap JJ. The fight against COVID-19 in Cameroon needs a second breath. *Pan Afr Med J*. 2020;37(1):14. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.37.14.23535

10. Eyong J, Fai KN, Nikolay B, et al. Nationwide retrospective mortality and seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in Cameroon. *Scientific African*. 2023;22:e01925. doi: 10.1016/j.sciaf.2023.e01925

11. Esso L, Epée E, Bilounga C, et al. Cameroon's bold response to the COVID-19 pandemic during the first and second waves. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1064–1065. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00388-1

12. Epée E, Mandeng N, Libwea JN, et al. Two years of Cameroon's resilient response to the COVID-19 pandemic. *Revue de l'académie des sciences du Cameroun*. 2022;18:493–500. doi: 10.4314/jcas.v18supplement.3

13. Judson SD, Njabo KY, Torimiro JN. Regional vulnerability for COVID-19 in Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2020;37(Suppl 1):16. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.37.1.26167

14. Fokam J, Essomba RG, Njoum R, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 reveals highest severity and mortality of delta over other variants: evidence from Cameroon. *Sci Rep*. 2023;13(1):21654.

15. Fokam J, Ngoufack Jagni Semengue E, Gouissi Anguechia DH, et al. XBB.1, BQ1.1 and atypical BA.4.6/XBB.1 recombinants predominate current SARS-CoV-2 Wavelets with flu-like symptoms in Cameroon: A snapshot from genomic surveillance. *PLOS Glob Public Health*. 2024;4(5):e0003153. doi:10.1371/journal.pgph.0003153

16. Mbah M, Bang H, Ndi H, Ndzo JA. Community Health Education for Health Crisis Management: The Case of COVID-19 in Cameroon. *Community Health Equity Res Policy*. 2023;43(4):443–452. doi: 10.1177/0272684X211031106

17. Zhogolev SD, Yumba EK, Kuzin AA, et al. The spread of the new coronavirus infection in African countries and its prevention. In: *Modern scientific knowledge: theory and practice. X anniversary Luga scientific readings. Saint Petersburg 2022 May 23*. Saint Petersburg: Leningrad State University named after A.S. Pushkin Publishing House; 2022. P. 394–397. (In Russ.) EDN MBNWS18. WHO Afro Region. Cameroon. COVID-19 response: April report. 2023. 13 p.

18. WHO Afro Region. Cameroon. COVID-19 response: April report. 2023. 13 p.

19. Emerging Pandemic Threats Program. National program for the prevention and control of emerging and re-emerging zoonoses. Yaounde. March 2012. 83 p.

20. Labonne M, Magrong P, Oustalet Y. Le secteur de l'élevage au Cameroun et dans les provinces du grand Nord: situation actuelle, contraintes, enjeux et défis. 2003; 12 p. <https://hal.science/hal-00139191/document>

21. Mélanie Requier-Desjardins. The practice of transhumance in Extreme Northern Cameroon since 1970s. Mega Chad Conference. 2003; 12p. hal-02764145, version 1 (04-06-2020). <https://hal.inrae.fr/hal-02764145>

22. Sandie AB, Tejiokem MC, Faye CM, et al. Observed versus estimated actual trend of COVID-19 case numbers in Cameroon: a data-driven modelling. *Infect Dis Model*. 2023;8(1):228–239. doi: 10.1016/j.idm.2023.02.001

23. Ugwu CA, Alao O, John OG, et al. Immunological insights into COVID-19 in Southern Nigeria. *Front Immunol*. 2024;15:1305586.

24. Gouvernement du Tchad, Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la situation épidémiologique du COVID-19 au Tchad. N° 458. 2022. 6 p.

25. Gouvernement de la République Centrafricaine. Rapport de situation quotidien du COVID-19 en République Centrafricaine. N 1004. 2023. 1 p.

26. Wali Wali C, Makita-Ikouaya E. Mobility and health issues on the borders of Gabon and Congo in the time of COVID-19. *The Political Space*. 2021; 44. (In French)

27. Gormo J. Forced Migration of Chadians in the Faro Division in Northern Cameroon (1980–2010). In: Rodrigues CU, Tomàs J. *Crossing African Borders*. Lisbon: Centro de Estudos Internacionais; 2012. P. 71–82.

28. Mashige KP, Osuagwu UL, Ulagathan S, et al. Economic, Health and Physical Impacts of COVID-19 Pandemic in Sub-Saharan African Regions: A Cross Sectional Survey. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:4799–4807. doi: 10.2147/RMHP.S324554

29. Essomba RG, Bayibeki AN, Lissom A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated risk factors during the second wave of infection in a university community in Cameroon. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(11):e13222.

30. Tazemda-Kuitsouc GB, Kuitsouc D, Djuikoue CI, et al. Assessment of Vulnerability to the Covid-19 Pandemic in the Central African Sub-region. *Disaster Med Public Health Prep*. 2022;17:e186. doi: 10.1017/dmp.2022.121

31. Achoki T, Alam U, Were L, et al. COVID-19 pandemic in the African continent: Forecasts of cumulative cases, new infections, and mortality. *BMJ Publishing Group*. 2022; 1–19. Preprint doi: 10.1101/2020.04.09.20059154

32. Danquah M, Schotte S, Sen K. COVID-19 and Employment: Insights from the Sub-Saharan African Experience. *Indian J Labour Econ*. 2020; 63(Suppl 1): 23–30. doi: 10.1007/s41027-020-00251-4

33. Andreenko AA, Andreychuk YuV, Arsenyev VG, et al. Infection caused by SARS-CoV-2. Kryukov EV, ed. Saint Petersburg; 2023. 260 p. EDN: QFKFPF

## ОБ АВТОРАХ

\*Эбен Энн Кэтрин Юмба, адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии); адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-5417-6656; eLibrary SPIN: 8973-9100; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## AUTHORS' INFO

\*Eben Anne Catherine Youmba, postgraduate student of the Department (of General and Military Epidemiology); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-5417-6656; eLibrary SPIN: 8973-9100; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Александр Александрович Кузин**, докт. мед. наук профессор, начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии);  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

**Андрей Евгеньевич Зобов**, канд. мед. наук, преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии);  
ORCID: 0000-0001-7791-8993; eLibrary SPIN: 4281-2680

**Чифу Мильтиад Диффи**, магистр в области компьютерных наук; ORCID: 0000-0001-6226-9425; e-mail: mdieffi@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Aleksandr A. Kuzin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, the Head of the Department (of General and Military Epidemiology);  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218;

**Andrey E. Zobov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Teacher of the Department (of General and Military Epidemiology);  
ORCID: 0000-0001-7791-8993; eLibrary SPIN: 4281-2680

**Tchifou Miltiade Dieffi**, Master degree in Computer Science,  
ORCID: 0000-0001-6226-9425; e-mail: mdieffi@gmail.com

УДК 615-1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

## Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира

Ю.С. Приходько<sup>1</sup>, А.Ю. Петров<sup>2</sup>, О.И. Кныш<sup>1</sup>, М.Ю. Кинев<sup>2</sup>, А.В. Болотова<sup>2</sup>,  
Г.А. Артемьев<sup>3</sup>, М.С. Околелова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup> Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Важным этапом в производстве раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира является проведение валидации критических стадий технологического процесса. На первом ее этапе проводится детальное изучение всех стадий жизненного цикла препарата, от получения фармацевтической субстанции, подготовки начальных ингредиентов до финальной упаковки и отгрузки лекарственного препарата потребителям. Далее проводятся контрольные испытания (контроль полупродукта и готовой продукции), в том числе измерение ключевых параметров производственного процесса и анализ физико-химических свойств раствора. Одним из важных аспектов валидации технологического процесса также является обучение персонала, работающего на производстве. Правильное понимание и соблюдение всех инструкций и требований технологического процесса гарантируют его стабильность и управляемость. В результате проведения валидации критических стадий технологического процесса обеспечиваются надежность и оптимальное качество получаемой продукции.

**Цель исследования** — проведение валидационных мероприятий критических стадий технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием разработанного Опытно-промышленного регламента на производство лекарственного препарата «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения». Оценка качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, которые использовались при производстве готовой лекарственной формы и опытно-промышленных образцов, проводилась в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации и Правил надлежащей производственной практики.

**Результаты.** Была проанализирована технологическая схема производства раствора на основе действующего вещества риамиловир для ингаляционного введения. Установлено, что в технологической схеме производства присутствует 6 основных стадий вспомогательных работ и технологического процесса. Наибольший риск может наблюдаться на стадиях: вспомогательные работы 3. Получение воды — риск бактериальной загрязненности. Технологический процесс 4. Приготовление и стерилизующая фильтрация раствора — риски недостаточной концентрации препарата и нестерильности раствора. Технологический процесс 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы — риск нарушения прав пациентов вследствие недолива, а также нарушения стерильности.

**Заключение.** Проведена валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир. Выявлены критические стадии в технологическом процессе производства. Определены и документально подтверждены оптимальные параметры технологического процесса, приводящие к предсказуемому результату — выпуску качественного и безопасного лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** валидация; ингаляционное введение; критические стадии; лекарственная форма; противовирусный лекарственный препарат; риамиловир; технологический процесс.

### Как цитировать

Приходько Ю.С., Петров А.Ю., Кныш О.И., Кинев М.Ю., Болотова А.В., Артемьев Г.А., Околелова М.С. Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

# Validation of the technological process for the production of riamilovir-based solution for aerodispersible administration

Yuliya S. Prikhodko<sup>1</sup>, Alexander Yu. Petrov<sup>2</sup>, Ol'ga I. Knysh<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Kinev<sup>2</sup>, Anna V. Bolotova<sup>2</sup>, Grigoriy A. Artem'ev<sup>3</sup>, Marina S. Okolelova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** An important step in the production of riamilovir-based solution for inhalation administration is the validation of critical stages of the technological process. First, a detailed study of all production steps, from the preparation of the initial ingredients to the final packaging, is carried out. Control tests are then conducted, including measuring key process parameters and analyzing the physical and chemical properties of the solution. One of the important aspects of process validation is also the training of production personnel. Proper understanding and adherence to all process instructions and requirements ensures that the process is followed correctly.

**AIM:** Carry out validation activities throughout the stages of the technological process for the production of a solution for inhalation administration based on the active substance "riamilovir".

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out using the developed Pilot Industrial Regulations for the production of the medicina. The quality assessment of pharmaceutical substances, excipients and pilot samples was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and GMP rules.

**RESULTS:** It has been established that the technological scheme for the production of a solution based on the active substance "riamilovir" contains 6 main stages. The greatest risk is observed at the following stages: Auxiliary work 3. Obtaining water — risk of bacterial contamination. Technological process 4. Preparation and sterilizing filtration of the solution — risks of insufficient concentration and unsterility of the solution. Technological process 5. Dosing the solution into vials is a risk due to underfilling, as well as violation of sterility.

**CONCLUSION:** Validation of the technological process of production of solution for inhalation administration based on the active substance "riamilovir" has been carried out. Critical stages in the technological production process have been identified. The optimal parameters of the technological process have been determined and documented, leading to a predictable result — the release of a high-quality and safe drug.

**Keywords:** antiviral drug; critical stages; dosage form; inhalation; riamilovir; technological process; validation.

## To cite this article

Prikhodko YuS, Petrov AYu, Knysh OI, Kinev MYu, Bolotova AV, Artem'ev GA, Okolelova MS. Validation of the technological process for the production of riamilovir-based solution for aerodispersible administration. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Received: 02.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Published: 30.09.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

# 基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的生产工艺流程验证

Yuliya S. Prikhodko<sup>1</sup>, Alexander Yu. Petrov<sup>2</sup>, Ol'ga I. Knysh<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Kinev<sup>2</sup>, Anna V. Bolotova<sup>2</sup>, Grigoriy A. Artem'ev<sup>3</sup>, Marina S. Okolelova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**现实意义。**生产基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的一个重要步骤是工艺流程关键阶段的验证。在第一阶段，要对药物生命周期的所有阶段进行详细研究，从接收药物物质、制备初始成分到最终包装以及将药物运送给消费者。接下来是控制测试（中间体和成品的控制），包括测量生产过程的关键参数以及分析溶液的物理和化学性质。工艺流程验证最重要的一个方面也是对生产线工作人员的培训。正确理解并遵守所有工艺流程的说明和要求，可确保工艺流程的稳定性和可控性。工艺流程关键阶段的验证可确保最终产品的可靠性和品质。

**研究目的。**对基于活性物质利拉米洛韦的吸入用药溶液生产工艺流程的关键阶段采取验证措施。

**材料和方法。**研究按照已制定的用于生产药物产品利拉米洛韦（吸入用溶液）《工业试验规程》进行的。并根据《俄罗斯联邦国家药典》和《药品生产质量管理规范》的要求，对用于生产成品剂型和试验样品的药物、辅料进行了质量评估。

**结果。**分析了以活性物质利拉米洛韦为基础的吸入给药溶液的生产工艺流程。确定了生产流程图包含6个主要辅助工作阶段和工艺流程。最大的风险可以在以下阶段观察到：3. 辅助工作，取水-细菌污染的风险。4. 工艺流程，配制和除菌过滤-药物浓度不足和溶液无菌的风险。5. 工艺流程，将溶液计量（灌装）到小瓶中-由于灌装不足，以及违反无菌性而存在侵犯患者权利的风险。

**结论。**基于现有活性物质利拉米洛韦，对于吸入给药溶液的生产工艺流程进行了验证。查明了生产过程中的关键阶段。确定并记录了技术工艺的最佳参数，从而得出了可预测的结果，生产出高质量和安全的药物。

**关键词：**验证；吸入给药；关键阶段；剂型；抗病毒药物；利阿米洛韦；工艺流程。

## To cite this article

Prikhodko YuS, Petrov AYU, Knysh OI, Kinev MYu, Bolotova AV, Artem'ev GA, Okolelova MS. 基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的生产工艺流程验证. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Received: 02.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Важным этапом в производстве раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира является проведение валидации критических стадий технологического процесса (ТП). Этот процесс, основываясь на принципах качества и надежности, гарантирует достижение оптимальных результатов в производстве данного раствора [1]. Валидация критических стадий ТП включает в себя ряд важных этапов. На первом этапе проводится детальное изучение всех стадий производства, от подготовки начальных ингредиентов до финальной упаковки. Тщательный анализ каждого шага позволяет выявить потенциальные проблемы или риски, способные оказать влияние на качество и безопасность раствора [2]. Далее проводятся контрольные испытания (контроль полупродукта и готовой продукции), в том числе измерение ключевых параметров производственного процесса и анализ физико-химических свойств раствора [3]. Это помогает установить соответствие ТП заданным спецификациям и проверить его стабильность и повторяемость. Одним из важных аспектов валидации ТП также является обучение персонала, работающего на производстве. Правильное понимание и соблюдение всех инструкций и требований ТП гарантируют его стабильность и управляемость [4]. В результате проведения валидации критических стадий

ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира обеспечиваются надежность и оптимальное качество данной продукции.

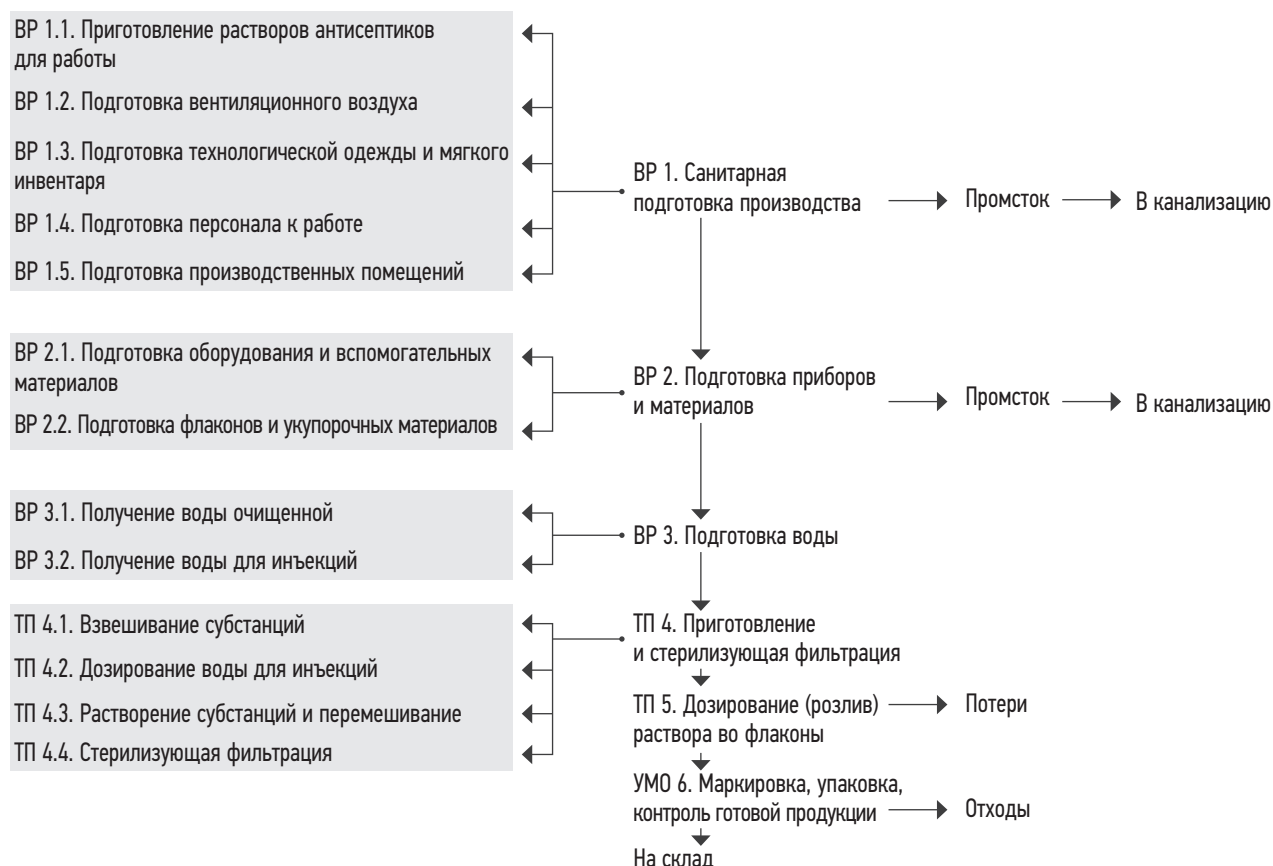
*Цель исследования* — проведение валидационных мероприятий критических стадий ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с использованием разработанного Опытного-промышленного регламента на производство лекарственного препарата «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения». Оценка качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, которые использовались при производстве готовой лекарственной формы и опытно-промышленных образцов, проводилась в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) Российской Федерации (РФ) и правил Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловира состоит из стадий, представленных на рисунке.



**Рисунок.** Технологическая схема производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир. ВР — вспомогательные работы

**Figure.** Technological scheme for the production of a solution for inhalation administration based on the active substance. BP — auxiliary work

Ранее проведенные исследования показали, что наибольший риск возникает на следующих стадиях: ВР 3. Подготовка воды. ТП 4. Приготовление раствора и стерилизующая фильтрация. ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Поэтому эти стадии требуют проведения процедуры валидации.

**Стадия ВР 3. Подготовка воды.** Подготовка воды для цеха представляет собой важное звено в цепочке производства готового продукта. Очищение воды происходит с использованием метода обратного осмоса и осуществляется централизованно для обеспечения всего производственного процесса. После процедуры очистки воду хранят в специальных металлических резервуарах, обеспечивая ее сохранность и качество в течение ограниченного времени. На этапе ВР 3.1. Получение воды очищенной и ВР 3.2. Получение воды для инъекций важно выявить основные угрозы, связанные с возможным присутствием микробиологических и химических загрязнений. Причиной этого могут стать несоответствие класса помещения, в котором получают воду, микробные засорения оборудования для очистки воды, недостаточная чистота резервуаров для хранения и трубопроводов для транспортировки очищенной

воды и воды для инъекций. Именно поэтому важно провести детальную валидацию на этих стадиях процесса, чтобы обезопасить производство от возможных проблем и гарантировать безупречное качество воды.

Четко спланированные и точно продуманные действия по валидации на данном этапе позволяют оптимизировать работу всей системы, обеспечить стабильность производства и добиться надежной защиты от потенциальных рисков. Внимательный мониторинг и регулярный контроль качества воды после проведения валидации обеспечат сохранение высокого уровня стандартов и поддержание превосходного качества разрабатываемой лекарственной формы.

Проверка воды очищенной и воды для инъекций осуществляется по требованиям и параметрам, представленным в ГФ РФ XV издания, в частности в фармакопейных статьях (ФС) 2.2.0020 «Вода очищенная» и 2.2.0019 «Вода для инъекций».

Следует отметить, что анализ осуществляется по химическим и микробиологическим параметрам, у каждого из которых точно определены методики и критерии допустимости.

Результаты химического анализа воды очищенной и воды для инъекций представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Результаты химического анализа воды очищенной и воды для инъекций

**Table 1.** The results of the chemical analysis of purified water and water for injection

| Исследуемый объект                                                           | Контрольные точки/параметры для проверки            | Контролируемый период            | Номера протоколов анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Заключение                       |                            |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                                                                              |                                                     |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | количество проведенных испытаний | из них не соответствуют ФС |
| Вода очищенная<br>Место отбора: контур воды очищенной<br>Точка отбора: V 1-2 | КТ-ВР3.1 <sub>г</sub><br>Описание                   | С 01.02.2023-го по 01.02.2024 г. | 2023 г.<br>16; 19; 22; 23; 27;<br>42; 43; 45; 59; 61;<br>63; 71; 82; 85; 88;<br>101; 106; 113; 127;<br>131; 136; 140; 150;<br>153; 154; 163; 183;<br>185; 196; 204; 205;<br>211; 221; 224; 232;<br>234; 244; 247; 255;<br>269; 293; 300; 301;<br>319; 325; 331; 332;<br>357; 367; 376; 379;<br>394; 400; 407; 408;<br>409; 419; 427; 447;<br>452; 469; 477; 488;<br>497; 511; 512; 522;<br>527; 547; 556; 562;<br>564; 572; 585; 590;<br>591; 592; 597; 608;<br>617; 638; 640; 643;<br>644; 650; 656; 661;<br>667; 668; 675; 681;<br>691; 693; 696; 708;<br>719; 723; 728; 729;<br>738; 750; 753; 757;<br>760; 767; 768; 776;<br>781; 783; 790 | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.2 <sub>х</sub><br>рН                         |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.3 <sub>х</sub><br>Кислотность или щелочность |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.4 <sub>х</sub><br>Электропроводность         |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.5 <sub>х</sub><br>Сухой остаток              |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.6 <sub>х</sub><br>Восстанавливающие вещества |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.7 <sub>х</sub><br>Аммоний                    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.8 <sub>х</sub><br>Кальций и магний           |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.9 <sub>х</sub><br>Нитраты и нитриты          |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.10 <sub>х</sub><br>Сульфаты                  |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.11 <sub>х</sub><br>Хлориды                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.12 <sub>х</sub><br>Углерода диоксид          |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                              | КТ-ВР3.13 <sub>х</sub><br>Тяжелые металлы           |                                  | 2024 г. 2; 13; 14;<br>45; 48; 51; 63; 65;<br>68; 69                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 120                              | 0                          |

Окончание таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Исследуемый объект                                                                 | Контрольные точки/параметры для проверки            | Контролируемый период            | Номера протоколов анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Заключение                       |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                                                                                    |                                                     |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | количество проведенных испытаний | из них не соответствуют ФС |
| Вода для инъекций<br>Место отбора: контур воды для инъекций<br>Точка отбора: V 1-2 | КТ-ВР3.1 <sub>т</sub><br>Описание                   | С 01.02.2023-го по 01.02.2024 г. | 2023 г.<br>16; 19; 22; 23; 27;<br>42; 43; 45; 59; 61;<br>63; 71; 82; 85; 88;<br>101; 106; 113; 127;<br>131; 136; 140; 150;<br>153; 154; 163; 183;<br>185; 196; 204; 205;<br>211; 221; 224; 232;<br>234; 244; 247; 255;<br>269; 293; 300; 301;<br>319; 325; 331; 332;<br>357; 367; 376; 379;<br>394; 400; 407; 408;<br>409; 419; 427; 447;<br>452; 469; 477; 488;<br>497; 511; 512; 522;<br>527; 547; 556; 562;<br>564; 572; 585; 590;<br>591; 592; 597; 608;<br>617; 638; 640; 643;<br>644; 650; 656; 661;<br>667; 668; 675; 681;<br>691; 693; 696; 708;<br>719; 723; 728; 729;<br>738; 750; 753; 757;<br>760; 767; 768; 776;<br>781; 783; 790 | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.2 <sub>х</sub><br>рН                         |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.3 <sub>х</sub><br>Кислотность или щелочность |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.4 <sub>х</sub><br>Электропроводность         |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.5 <sub>х</sub><br>Сухой остаток              |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.6 <sub>х</sub><br>Восстанавливающие вещества |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.7 <sub>х</sub><br>Аммоний                    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.8 <sub>х</sub><br>Кальций и магний           |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.9 <sub>х</sub><br>Нитраты и нитриты          |                                  | 2024 г.<br>2; 13; 14; 45; 48; 51;<br>63; 65; 68; 69                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.10 <sub>х</sub><br>Сульфаты                  |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.11 <sub>х</sub><br>Хлориды                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.12 <sub>х</sub><br>Углерода диоксид          |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |
|                                                                                    | КТ-ВР3.13 <sub>х</sub><br>Тяжелые металлы           |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120                              | 0                          |

Результаты микробиологического анализа воды очищенной и воды для инъекций представлены в табл. 2 и 3. Пробы воды были взяты лаборантом-микробиологом из точки отбора V 1-2, а анализ посевов и окончательные

результаты были представлены микробиологом. Контроль за процессом осуществлял заведующий контрольно-микробиологической лабораторией отдела контроля качества.

**Таблица 2.** Результаты микробиологического анализа воды очищенной

**Table 2.** Results of microbiological analysis of purified water

| Объект         | Параметры для анализа      | Месяц года                               | Номера протоколов анализа                                                                                                                                      | Результаты и заключение                                                                                                        |
|----------------|----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вода очищенная | Микробиологическая чистота | Февраль–апрель 2023 г.                   | 16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204                          | Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                |                            | Май–июль 2023 г.                         | 205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452           | Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                |                            | Август–октябрь 2023 г.                   | 469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691 | Проведено 32 испытания; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                |                            | Ноябрь, декабрь 2023 г., февраль 2024 г. | 693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790; 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69                                | Проведено 28 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                |                            | Итого:                                   | 120                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |

**Таблица 3.** Результаты микробиологического анализа воды для инъекций

**Table 3.** Results of microbiological analysis of water for injection

| Объект            | Параметры для анализа      | Месяц, год                               | Номера протоколов анализа                                                                                                                                      | Результаты и заключение                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вода для инъекций | Микробиологическая чистота | Февраль–апрель 2023 г.                   | 16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204                          | Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                   |                            | Май–июль 2023 г.                         | 205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452           | Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                   |                            | Август–октябрь 2023 г.                   | 469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691 | Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                   |                            | Ноябрь, декабрь 2023 г., февраль 2024 г. | 693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790; 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69                                | Проведено 28 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы) |
|                   |                            | Итого:                                   | 120                                                                                                                                                            |                                                                                                                               |



Результаты химического и микробиологического анализа, представленные в табл. 1–3, являются положительными, что позволяет обеспечить производство высококачественной очищенной воды и воды для инъекций, необходимой для производства готовой лекарственной формы «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения».

Следующая немаловажная для производства и требующая валидации стадия: ТП 4. Приготовление и стерилизующая фильтрация раствора, в которой можно выделить следующие операции:

**ТП 4.1. Взвешивание субстанций и их растворение.** Данная операция включает в себя взвешивание на весах субстанции NH-кислотной формы риамиловира в количестве 0,540 кг (КтТП4.1) и 0,460 кг субстанции меглюмина (КтТП4.2), после чего их последовательно добавляют в заранее подготовленный реактор.

**ТП 4.2. Дозирование воды для инъекций.** В подготовленный реактор перед добавлением субстанций загружают в количестве 5 л воду для инъекций, которая прошла химическую и микробиологическую проверку и полностью соответствует нормативным показателям (КтТП4.3).

**ТП 4.3. Перемешивание раствора.** С помощью специального дозатора, учитывая необходимый объем (5 л), из точки V 1–2 при температуре 80–95 °C отбирается вода для инъекций (КтТП4.3), которая предварительно была подвергнута глубокой очистке (КтТП4.4). Для подготовки воды соответствующей чистоты был использован теплообменник, обладающий высокой гигиеничностью, через который осуществляется процесс циркуляции по трубопроводу, после чего происходит процесс охлаждения до температуры  $35 \pm 5$  °C (КтТП4.5). К охлажденной воде для инъекций последовательно добавляется заранее взвешенная в нужном количестве субстанция NH-кислотной формы риамиловира и меглюмина. При скорости мешалки 200 об./мин раствор перемешивается в течение 10–20 мин, после чего скорость мешалки снижается до 60–80 об./мин, раствор перемешивается до полного растворения. Процесс растворения начинается с визуального контроля (КтТП4.6). Для ускорения процесса растворения температура повышается до 45 °C (КтТП4.7) путем подачи горячей воды через рубашку или змеевик. Длительность данного процесса не превышает 60–90 мин (КтТП4.8). После полного перемешивания и растворения всех компонентов раствор охлаждается до температуры 18–25 °C (КтТП4.9) и берется проба «ангро» через пробоотборник для последующего анализа (КтТП4.10).

**ТП 4.4. Стерилизующая фильтрация.** После подтверждения наличия в растворе необходимых компонентов и получения положительных результатов анализов его пропускают под давлением через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм, установленный на границе классов С и А. Раствор поступает на буферную емкость

машины для розлива и укупорки флаконов по частям по мере расходования. Во время стерилизующей фильтрации измеряются следующие параметры: начальное давление на манометре, давление на манометре после фильтрации, перепад давления на фильтре, время фильтрации и ее скорость. Фиксируют температуру раствора в емкости хранения каждые 10–15 мин. По завершении данной стадии ТП осуществляют проверку целостности всех использованных фильтров согласно параметрам, указанным в сертификатах производителя фильтров.

**Стадия ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы.** Процесс розлива осуществляется с помощью полуавтомата под ламинарным потоком в классе А. Для этого используется стерилизующий ультрафильтр, через который полуавтоматическим дозатором подается раствор из промежуточной емкости. Данный этап в производственном процессе является наиболее опасным для качества конечного продукта и требует обязательного контроля. Помещения и оборудование, используемые на участке розлива, подготовлены в соответствии с требованиями Международного стандарта, который определяет требования к производству лекарственных средств, БАДов и продуктов питания (GMP) для помещений класса А, также для работы в помещении данного класса чистоты тщательную подготовку прошел персонал производства.

Розлив осуществляется при температуре 18–25 °C в стерильные полиэтиленовые флаконы объемом 20 мл (КтТП5.1). Раствор во флаконы подается из передвижного резервуара, в котором осуществляется контроль качества раствора (КтТП5.2 — содержание компонентов; КтТП5.3 — pH раствора; КтТП5.4 — обнаружение нежелательных примесей и осадка). После фильтрации отбирается образец для проверки наличия механических примесей (пункт КтТП5.5) и стерильности (пункт КтТП5.6). Дозирование осуществляется с помощью поршневого дозатора, который регулируется с помощью электронного регулятора. Затем происходит закупорка флаконов.

Также на стадии розлива используется калибровочный цилиндр объемом 25 мл, с помощью которого каждые 30 мин производится проверка фактического объема раствора во флаконах (КтТП5.7). Диапазон фактического объема составляет от 19,0 до 21,0 мл (КтТП5.8). После розлива дозирующий блок обязательно промывается водой для инъекций и заполняется 76 % этиловым спиртом. Дозировщик, находясь в анатомических перчатках, для обработки рук использует 76 % этиловый спирт или готовый дезинфицирующий раствор с периодичностью 100–120 мин.

Этап нанесения упаковки и маркировки осуществляется после процесса розлива и укупорки флаконов, которые поступают в специальных ящиках.

Для разработки и внедрения плана валидации требовалось определить основные этапы контроля (контрольные точки) процесса розлива во флаконы (табл. 4).

**Таблица 4.** Перечень основных контрольных точек производства стадии ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы  
**Table 4.** The list of the main control points of the production of the TP stage 5. Dosing (filling) of the solution into vials

| Этап/<br>оборудование                                                                      | Контрольная<br>точка | Параметр для контроля/<br>норматив                                                 | Методы и средства<br>контроля                             | Частота<br>контроля |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|
| ТП 5. Дозирование<br>(розлив) раствора<br>во флаконы.<br>Промежуточный<br>сборник раствора | КтТП5.1              | Температура раствора<br>18–25 °С                                                   | Термометр                                                 | Периодически        |
|                                                                                            | КтТП5.2              | Содержание ингредиентов,<br>мг/мл<br>NH-кислотная форма<br>риамиловира<br>Меглюмин | NH-кислотная форма<br>риамиловира<br>УФ-спектрофотометрия | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.3              | pH раствора                                                                        | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.4              | Наличие механических<br>примесей/ не должно быть                                   | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.5              | Наличие механических<br>примесей/ не должно быть                                   | ГФ РФ XV, ФС                                              | Периодически        |
|                                                                                            | КтТП5.6              | Стерильность/ должно быть<br>стерильно                                             | ГФ РФ XV, ФС                                              | Периодически        |
| ТП 5. Дозирование<br>(розлив) раствора<br>во флаконы.<br>Фасовочный полу-<br>автомат       | КтТП5.7              | Объем дозы                                                                         | Мерный цилиндр                                            | Периодически        |
|                                                                                            | КтТП5.8              | Объем дозы во флаконе                                                              | Мерный цилиндр                                            | Периодически        |
|                                                                                            | КтТП5.9              | Содержание ингредиентов,<br>мг/мл<br>NH-кислотная форма<br>риамиловира<br>Меглюмин | Риамиловир<br>УФ-спектрофотометрия                        | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.10             | pH раствора                                                                        | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.11             | Наличие механических<br>примесей/ не должно быть                                   | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.12             | Осмоляльность                                                                      | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |
|                                                                                            | КтТП5.13             | Стерильность/должно быть<br>стерильно                                              | ГФ РФ XV, ФС                                              | Каждую серию        |

Определение параметров, подлежащих проверке, а также критериев приемлемости для операции фильтрации является ключевым шагом при разработке плана валидации. Мясопептонный бульон ГРМ выступал в качестве питательной среды для контроля за процессом стерилизующей фильтрации.

В соответствии с приказом Министерства промышленности и торговли от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», приложение 1, а также ГОСТом Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который является идентичным переводом правил GMP Европейского союза, осуществлялся выбор параметров, подлежащих контролю при проведении валидации процесса стерилизующей фильтрации.

Были определены два основных параметра для контроля:

1. Стерильность питательной среды после прохождения стерилизующей фильтрации.
2. Сохранение ростовых свойств питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию.

Согласно нормативной документации были определены критерии приемлемости по каждому контролируемому параметру:

1. Питательная среда полностью стерильна.
2. Видимый рост тест-микроорганизмов с концентрацией 10 КОЕ /мл во всех засеянных пробирках.

Аналогичный подход был использован при проведении предварительной проверки фасовки во флаконы. Особенностью являлся тот факт, что оценка стерильности и ростовых свойств питательной среды осуществлялась из упакованных контейнеров. В данном исследовании применялись фильтры Millipore: для стерилизации фильтрацией 0,22 мкм, а для предварительной фильтрации перед стерилизацией 0,45 мкм также был использован полиэфирный фильтр на линии розлива. Все фильтры прошли испытания на сохранность как после процесса стерилизации, так и после предварительной стерилизующей фильтрации.

Дезинфекцию и стерилизацию оборудования проводили в соответствии с установленными стандартами операционных процедур. Приготовленная питательная среда

**Таблица 5.** Контроль стерильности питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию  
**Table 5.** Sterility control of the culture medium that has undergone sterilizing filtration

| № цикла розлива                         | Наименование питательной среды,<br>№ серии, статус                                                | Результат |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I цикл фильтрации<br>I цикл фасовки     | Мясопептонный бульон ГРМ, серия 020023,<br>после стерилизующей фильтрации и фасовки<br>во флаконы | Стерильно |
| II цикл фильтрации<br>II цикл фасовки   | Мясопептонный бульон ГРМ, серия 050023,<br>после стерилизующей фильтрации                         | Стерильно |
| III цикл фильтрации<br>III цикл фасовки | Мясопептонный бульон ГМФ, серия 062023,<br>после стерилизующей фильтрации                         | Стерильно |

в объеме 1 л заливалась в промежуточный резервуар, после чего осуществлялась ее стерилизация через фильтр с отбором образцов для анализа в колбу при давлении 0,05 МПа. Далее часть питательной среды перекачивалась во флаконы для дальнейшей фасовки, после чего проводились аналогичные проверки. Для контроля качества отбирались пробы как из исходного резервуара, так и из других емкостей.

Результаты проверки питательной среды, прошедшей стерилизацию через фильтр и розлив во флаконы, представлены в табл. 5.

В качестве теста культур для проверки ростовых свойств питательных сред использовались штаммы микроорганизмов:

- *S. aureus*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *E. coli*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *Ps. aeruginosa*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *B. cereus*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл.

Анализ показал, что процесс стерилизующей фильтрации является эффективным, стабильно повторяемым, обеспечивает необходимый уровень качества по показателю «стерильность», а также не влияет на свойства фильтруемого продукта (ростовые характеристики питательной среды сохраняются) и соответствует всем установленным критериям приемлемости.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, была проведена валидация ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамилловир. Выявлены критические стадии в ТП производства. Определены и документально подтверждены оптимальные параметры ТП, приводящие к предсказуемому результату — выпуску качественного и безопасного лекарственного препарата.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Участие авторов.** Ю.С. Приходько — обзор литературы, концепция исследования, сбор и обработка материалов, написание текста; А.Ю. Петров — анализ полученных данных, обработка материалов, написание текста; О.И. Кныш — обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; М.Ю. Кинев — обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; А.В. Болотова — обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; Г.А. Артемьев — обзор литературы, концепция исследования; М.С. Околелова — обработка материалов, внесение окончательной правки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Быков А.А. Об управлении рисками на предприятии // Проблемы анализа риска. 2021. Т. 18, № 5. С. 8–9. EDN: SESFLM doi: 10.1057/9781137466297.0006

2. Кинев М.Ю., Петров А.Ю. Оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей» и валидация критических стадий // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–1. С. 1852. EDN: VIFFSH

3. Татарникова А.А., Дворянинова О.П., Клейменова Л.Н. Оценка потенциальных рисков при производстве лекарственных

препаратов. В сб.: Студенческий научный форум 2020. Материалы Международной студенческой научной конференции (01.12.2019–06.03.2020 г. Москва). 2020. № 2. С. 74–75. Режим доступа: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (дата обращения: 13.08.2024).

4. Завьялова И. Е., Шарахова Е. Ф. Документационное обеспечение валидации технологических процессов // Ремедиум. 2010. № 2. С. 51–52. EDN: KZGJAT

## REFERENCES

1. Bykov AA. About enterprise risk management. *Issues of Risk Analysis*. 2021;18(5):8–9. (In Russ.) EDN: SESFLM doi: 10.1057/9781137466297.0006
2. Kinev MYu, Petrov AYu. Risk assessment in production technology nasal spray "Triazavirin spray" and validation of critical stages. *Modern problems of science and education*. 2015;(1–1):1852. EDN: VIFFSH. (In Russ.)
3. Tatarnikova AA, Dvoryaninova OP, Kleimenova LN. Assessment of potential risks in the production of medicines. In: Student scientific forum 2020. Materials of the International student scientific conference (2019–2020 Dec–Mar 01–06, Moscow). 2020;(2):74–75. Available from: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (In Russ.)
4. Zavyalova IE, Sharakhova EF. Documentation support for validation of technological processes. *Remedium*. 2010;(2):51–52. EDN: KZGJAT. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Юлия Сергеевна Приходько**; адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская 54; ORCID: 0000-0002-5553-4814; eLibrary SPIN: 5020-7287; e-mail: 2690-1998@mail.ru

**Александр Юрьевич Петров**, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6199-9319; eLibrary SPIN: 6297-2619; e-mail: uniitmp@yandex.ru

**Ольга Ивановна Кныш**, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-6150-1683; eLibrary SPIN: 4895-9550; e-mail: Knysh@tyumsmu.ru

**Михаил Юрьевич Кинев**, канд. фармацевт. наук; ORCID: 0000-0002-0241-558X; eLibrary SPIN: 9441-8481; e-mail: 79630315545@yandex.ru

**Анна Викторовна Болотова**; ORCID: 0000-0002-1654-9095; e-mail: filimonovaann@yandex.ru

**Григорий Андреевич Артемьев**, канд. техн. наук; ORCID: 0000-0003-1306-4508; e-mail: griga1972@mail.ru

**Марина Сергеевна Околева**, канд. фармацевт. наук; ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Yuliya S. Prihodko**; address: 54, Odesskaya str., Tyumen, Russia; ORCID: 0000-0002-5553-4814; eLibrary SPIN: 5020-7287; e-mail: 2690-1998@mail.ru

**Alexander Yu. Petrov**, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor; ORCID: 0000-0002-6199-9319; eLibrary SPIN: 6297-2619; e-mail: uniitmp@yandex.ru

**Ol'ga I. Knysh**, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor; ORCID: 0000-0001-6150-1683; eLibrary SPIN: 4895-9550; e-mail: Knysh@tyumsmu.ru

**Mikhail Yu. Kinev**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals); ORCID: 0000-0002-0241-558X; eLibrary SPIN: 9441-8481; e-mail: 79630315545@yandex.ru

**Anna V. Bolotova**; ORCID: 0000-0002-1654-9095; e-mail: filimonovaann@yandex.ru

**Grigoriy A. Artem'ev**, MD, Cand. Sci. (Technical); ORCID: 0000-0003-1306-4508; e-mail: griga1972@mail.ru

**Marina S. Okolelova**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals); ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

# Manifestations of toxic pulmonary edema during respiratory support in an experiment

Dmitry M. Yaroshenko<sup>1</sup>, Alexsey A. Khovpachev<sup>1</sup>, Julia D. Ilatovskaya<sup>2</sup>, Galina Yu. Gracheva<sup>2, 3</sup>, Pavel G. Tolkach<sup>1</sup>, Vadim A. Basharin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Veterinary Clinic of Oncology, Traumatology and Intensive Care of Dr. Sotnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Currently, respiratory support is successfully used to treat pulmonary edema of non-toxic origin. The manifestations of pulmonary edema of non-toxic origin and toxic pulmonary edema have similar features, so respiratory support can be effective in treating the latter.

**AIM:** To describe the manifestations of toxic pulmonary edema in rabbits and demonstrate the effectiveness of artificial pulmonary ventilation with support of positive end-expiratory pressure (PEEP) in case of severe intoxication with thermal destruction products of fluoroplastic-4.

**MATERIALS AND METHODS:** Three rabbits were used in the study: rabbit N 1 (control), rabbit N 2 (intoxication) and rabbit N 3 (treatment). Rabbits N 2 and 3 were subjected to severe intoxication with thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC50, 15 min). For treatment, rabbit N 3 (treatment), an hour after exposure, underwent mechanical ventilation with PEEP (pressure-controlled mode; oxygen fraction — 0,3; starting PEEP — 5 cm H<sub>2</sub>O, tidal volume — 20–25 ml). At various times, chest radiography was performed, oxygenation index, hemoglobin saturation (SaO<sub>2</sub>), and partial pressure of carbon dioxide in exhaled air (PetCO<sub>2</sub>) were determined. Posthumously, pathological changes in lung tissue, pulmonary coefficient were determined, and histological examination was performed.

**RESULTS:** Exposure of rabbit N 2 (intoxication) to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 led to the sequential formation of the interstitial and alveolar phases of toxic pulmonary edema, which contributed to its death 13 hours after exposure. As SaO<sub>2</sub> decreased and PetCO<sub>2</sub> increased (3 and 5 hours after exposure), in rabbit N 3 (treatment), during respiratory support, PEEP was increased twice by 2 cm H<sub>2</sub>O (maintaining a given respiratory volume), which led to the normalization of the studied parameters. On the 7<sup>th</sup> day after exposure, the condition of rabbit N 3 (treatment) did not differ from the condition of rabbit N 1 (control); no pathological changes in the respiratory system were detected.

**CONCLUSION:** Carrying out mechanical ventilation with PEEP, started an hour after exposure (with a stepwise increase in PEEP as the condition worsens), is effective for correcting toxic pulmonary edema in rabbits caused by severe intoxication with the thermal destruction products of fluoroplastic-4.

**Keywords:** intoxication; toxic pulmonary edema; thermal destruction products; respiratory support; artificial ventilation; positive end expiratory pressure.

## To cite this article

Yaroshenko DM, Khovpachev AA, Ilatovskaya JuD, Gracheva GYu, Tolkach PG, Basharin VA. Manifestations of toxic pulmonary edema during respiratory support in an experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):321–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Received: 05.07.2024

Accepted: 27.07.2024

Published: 30.09.2024



УДК 615.099.08

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

## Проявления токсического отека легких при респираторной поддержке (экспериментальное наблюдение)

Д.М. Ярошенко<sup>1</sup>, А.А. Ховпачев<sup>1</sup>, Ю.Д. Илатовская<sup>2</sup>, Г.Ю. Грачева<sup>2, 3</sup>, П.Г. Толкач<sup>1</sup>, В.А. Башарин<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Ветеринарная клиника онкологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Для лечения нетоксического отека легких успешно используют респираторную поддержку. Проявления отека легких нетоксического генеза и токсического отека легких имеют схожие черты, поэтому респираторная поддержка может быть эффективна и для лечения последнего.

**Цель исследования** — показать эффективность проведения искусственной вентиляции легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха при тяжелой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали трех кроликов: кролик 1 (контроль), кролик 2 (интоксикация) и кролик 3 (лечение). Кроликов 2 и 3 подвергали тяжелой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC50, 15 мин). Для лечения кролику 3 через час после воздействия выполняли искусственную вентиляцию легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха (режим с контролем по давлению; фракция кислорода — 0,3; стартовая поддержка положительного давления в конце выдоха — 5 см вод. ст., дыхательный объем — 20–25 мл).

**Результаты.** Воздействие на кролика 2 продуктов термодеструкции фторопласта-4 приводило к последовательному формированию интерстициальной и альвеолярной фаз токсического отека легких, что способствовало его гибели через 13 ч после воздействия. По мере снижения  $\text{SaO}_2$  и нарастания  $\text{PetCO}_2$  (через 3 и 5 ч после воздействия) у кролика 3 во время проведения респираторной поддержки дважды увеличивали положительное давление в конце выдоха на 2 см вод. ст. (сохраняя заданный дыхательный объем), что приводило к нормализации исследуемых показателей. На 7-е сут после воздействия состояние кролика 3 не отличалось от состояния кролика 1, патологических изменений со стороны дыхательной системы не выявили.

**Заключение.** Проведение искусственной вентиляции легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха, начатой через час после воздействия, эффективно для коррекции токсического отека легких у кроликов, вызванного тяжелой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4.

**Ключевые слова:** токсический отек легких; продукты термодеструкции; респираторная поддержка; искусственная вентиляция легких; положительное давление в конце выдоха, интоксикация.

### Как цитировать

Ярошенко Д.М., Ховпачев А.А., Илатовская Ю.Д., Грачева Г.Ю., Толкач П.Г., Башарин В.А. Проявления токсического отека легких при респираторной поддержке (экспериментальное наблюдение) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 321–330.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

# 呼吸支持期间中毒性肺水肿的表现（实验观察）

Dmitry M. Yaroshenko<sup>1</sup>, Alexsey A. Khovpachev<sup>1</sup>, Julia D. Ilatovskaya<sup>2</sup>, Galina Yu. Gracheva<sup>2, 3</sup>, Pavel G. Tolkach<sup>1</sup>, Vadim A. Basharin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Veterinary Clinic of Oncology, Traumatology and Intensive Care of Dr. Sotnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**论证。**呼吸支持已成功用于治疗非毒性肺水肿。无毒性肺水肿和中毒性肺水肿的特征相似，因此呼吸支持对后者可能有效。

**研究目的。**证明人工肺通气和呼气末正压对氟塑料-4 热降解产物严重中毒的疗效。

**材料与方法。**研究使用了三只兔子：兔子 1（对照组）、兔子 2（中毒组）和兔子 3（治疗组）。兔 2 和兔 3 被氟塑料-4 热降解产物（1.5 HLC50，15 分钟）严重中毒。对暴露一小时后的兔 3 进行了人工肺通气和呼气末正压支持（压力控制模式；氧气分数 - 0.3；起始呼气末正压支持 - 5 厘米水柱，潮气量 - 20-25 毫升）。

**结果。**暴露于氟塑料-4 热分解产物导致兔 2 依次出现间质性和肺泡性中毒性肺水肿，最终在暴露后 13 小时死亡。由于兔 3 在呼吸支持过程中 SaO<sub>2</sub> 下降，PetCO<sub>2</sub> 上升（暴露后 3 小时和 5 小时），呼气末正压增加了两次，每次增加 2 厘米水柱（保持给定的潮气量），从而使研究参数恢复正常。暴露后第 7 天，兔 3 的状况与兔 1 的状况没有区别，呼吸系统也未发现任何病理变化。

**结论。**暴露于氟塑料-4 热分解产物 1 小时后，使用呼气末正压辅助人工肺通气对因严重中毒而出现的中毒性肺水肿具有良好矫正效果。

**关键词：**中毒性肺水肿；热分解产物；呼吸支持；人工通气；呼气末正压；中毒。

## To cite this article

Yaroshenko DM, Khovpachev AA, Ilatovskaya JuD, Gracheva GYu, Tolkach PG, Basharin VA. 呼吸支持期间中毒性肺水肿的表现（实验观察）. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):321–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Received: 05.07.2024

Accepted: 27.07.2024

Published: 30.09.2024

## BACKGROUND

The management of toxic pulmonary edema is critical. Various pharmacological strategies to interrupt the pathogenetic cascades in the lung tissue, such as the use of corticosteroids, cellular antioxidant defense stimulators, and anti-inflammatory drugs, have been proposed [1–3]. However, these treatment options showed low efficacy in experimental models of toxic pulmonary edema [4, 5]. In 2009, global guidelines excluded systemic corticosteroids for the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by direct lung injury [6]. The 2020 Russian clinical guidelines for ARDS treatment recommended the use of low-dose corticosteroids for community-acquired pneumonia and/or septic shock, but did not advise the use of noncorticosteroid anti-inflammatory drugs [7].

Respiratory support consisting of mechanical ventilation with maintenance of positive end-expiratory pressure (PEEP) has been successfully used worldwide for treating nontoxic pulmonary edema [4, 7–9]. Nontoxic pulmonary edema and pulmonary edema induced by pulmonary toxicants have common manifestations. Therefore, respiratory support may be an effective strategy for toxic pulmonary edema treatment [10]. In the Russian literature, the use of mechanical ventilation in toxic pulmonary edema treatment has been recommended [2, 4]. However, no experimental confirmation of its effectiveness was found in the available literature. In the international literature, some studies have shown the effectiveness of respiratory support in the treatment of phosgene-induced toxic pulmonary edema [5, 10].

This *study* aimed to describe the manifestations of toxic pulmonary edema in rabbits and demonstrate the efficacy of mechanical ventilation with PEEP in treating severe intoxication with the thermal degradation products of fluoropolymer4.

## MATERIALS AND METHODS

Three male Soviet chinchilla rabbits were used. The study was conducted in accordance with the regulations for laboratory animal experiments [11]. The animals were divided as follows: rabbit 1, control; rabbit 2, intoxication; and rabbit 3, intoxication and treatment. Rabbit 1 breathed atmospheric air in the inhalation chamber for 15 minutes. Rabbits 2 and 3 were exposed to static inhalation intoxication with the thermal degradation products of fluoropolymer4 for 15 minutes at a concentration of 1.5 HLC<sub>50</sub>. After exposure, rabbit 2 breathed atmospheric air, and rabbit 3 received respiratory support 1 hour after exposure.

To induce anesthesia, rabbit 3 received intravenous solutions of tiletamine + zolazepam (Zoletil 100, Virbac, France, 15 mg/kg) and pipecuronium bromide (1 mg).

After achieving sedation and muscle relaxation, tracheal intubation was performed (endotracheal cuffed tube 3.0). Mechanical ventilation was conducted using Mindray SynoVent E3 (China) in the forced ventilation mode with pressure control. Ventilation was started with the following parameters: fraction of inspired oxygen, 30%; PEEP, 5 cm H<sub>2</sub>O; support pressure, 13–15 cm H<sub>2</sub>O; and respiratory rate, 35–40/min. In this setting, the tidal volume was 20–25 mL, and minute ventilation was 0.7–1.0 L/min, which are physiological values for rabbits. Anesthesia was maintained with intravenous tiletamine + zolazepam (Zoletil 100, Virbac, France, 5 mg × h/kg, via an infusion pump) and pipecuronium bromide (0.5 mg, when spontaneous breathing occurred). Eight hours after exposure, with spontaneous breathing recovery, rabbit 3 was extubated and then breathed atmospheric air.

The oxygenation index (OI) (ratio of arterial oxygen partial pressure to fraction of inspired oxygen) was calculated for all rabbits before exposure (background) and 1 and 6 hours following exposure [7]. Arterial oxygen partial pressure was determined using an EasyStat stationary blood gas analyzer (USA). At 1 hour and 6 hours after exposure, rabbits 2 and 3 underwent anteroposterior and lateral chest radiographs using a Sedecal Neovet F veterinary radiographer (Spain). In rabbit 3, chest radiography and OI determination were repeated 7 days after exposure.

In rabbits 2 and 3, blood hemoglobin saturation and partial pressure of carbon dioxide in expired air were monitored before exposure, 1 hour after exposure, and during respiratory support using a Mindray uMEC12vet veterinary monitor (China). Additionally, auscultation was performed.

After rabbit 2 died, its thoracic cavity was opened. Macroscopic lesions were detected in the lungs, a lung ventilation coefficient was determined, and specimens were prepared for histology. Rabbits 1 and 3 were sacrificed on day 7 after exposure, and the lung ventilation coefficient was determined, and lung specimens were prepared for histology. Slides were examined using a Leica DM1000 light optical microscope (Germany), and qualitative lung tissue changes were assessed and photographed.

Table 1 shows the general scheme of the experiment.

## FINDINGS AND DISCUSSION

During the first hour after removal from the inhalation chamber, the condition of the rabbits 2 and 3, which were exposed to the thermal degradation products of fluoropolymer4, did not differ from that of rabbit 1. One hour after exposure, OI decreased, whereas SaO<sub>2</sub> and PetCO<sub>2</sub> were similar to background values (Table 2). Auscultation of the rabbits did not reveal any wheezing.

**Table 1.** General scheme of the experimental study

**Таблица 1.** Общая схема экспериментального исследования

| Time after exposure | Experimental animal                                        |                                                                                           |                                                                    |
|---------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                     | rabbit 1 (control)                                         | rabbit 2 (intoxication)                                                                   | rabbit 3 (treatment)                                               |
| background          | Determination of OI, SaO <sub>2</sub> , PetCO <sub>2</sub> |                                                                                           |                                                                    |
| 00.00               | –                                                          | Intoxication with thermal degradation products of fluoropolymer4 (1.5 HLC <sub>50</sub> ) |                                                                    |
| 1 h                 | –                                                          | Determination of OI<br>Chest radiography                                                  |                                                                    |
| 1,1 h               | –                                                          | –                                                                                         | Start of mechanical ventilation                                    |
| 6 h                 | –                                                          | Determination of OI<br>Chest radiography                                                  |                                                                    |
| 8 h                 | –                                                          | –                                                                                         | End of mechanical ventilation, transition to independent breathing |
| 13 h                | –                                                          | Death                                                                                     | –                                                                  |
| day 7               | Sacrifice                                                  | –                                                                                         | Determination of OI<br>Chest radiography<br>Sacrifice              |

*Note.* SaO<sub>2</sub>, the percentage of oxygen-containing hemoglobin in the blood (oxygen saturation); PetCO<sub>2</sub>, partial pressure of end-tidal carbon dioxide.

Plain chest radiography of rabbit 1 showed preserved lung fairness, normally visualized cardiovascular structures, smooth and clear diaphragmatic dome, and preserved cardiosternal contact. An hour after exposure, areas of interstitial shadowing and prominent bronchopulmonary pattern were noted on plain chest radiographs of rabbits 2 and 3 (Figs. 1 and 2).

Three hours after exposure, rabbit 2 showed decreased SaO<sub>2</sub> (84%) and increased PetCO<sub>2</sub> (37 mmHg). Six hours after exposure, more changes were found in the evaluated parameters and OI decreased. In rabbit 3, SaO<sub>2</sub> decreased to 91% 3 hours after exposure. PEEP was increased by 2 cm H<sub>2</sub>O, leading to increased SaO<sub>2</sub> to 98%. Five hours after exposure, SaO<sub>2</sub> decreased again (95%), and a further increase in PEEP of 2 cm H<sub>2</sub>O resulted in increased SaO<sub>2</sub> to background levels (99%). Six hours after exposure, the OI was higher compared to that of rabbit 2.

Radiography was performed 6 hours following exposure. Plain chest radiography of rabbit 2 showed diffuse alveolar opacities, most prominent in the middle and caudal lobes, and notable bronchopulmonary pattern. Plain chest radiography of rabbit 3 showed a moderately prominent bronchopulmonary pattern and normal lung airiness (Figs. 1 and 2).

Tracheal extubation was performed in rabbit 3, 8 hours after exposure, when spontaneous breathing was restored. When breathing atmospheric air, SaO<sub>2</sub> and PetCO<sub>2</sub> did not differ from background values. Auscultation revealed isolated fine rales. Eight hours after exposure, rabbit 2 showed decreased SaO<sub>2</sub> to 70% and

increased PetCO<sub>2</sub> to 49 mmHg (Table 2). Auscultation revealed coarse rales over all lung fields.

In rabbit 2, 13 hours after exposure, sharply increased motor activity, gurgling breathing, foamy discharge from the mouth and nose, and convulsions were observed, leading to death. Macroscopic examination revealed enlarged lungs with smoothed interlobar folds, lung surface hemorrhages, and foamy discharge from the trachea and at the incision (Fig. 3). The lung ventilation coefficient was 11.8 relative units. Histological examination revealed thinning of the interalveolar septa walls, homogeneous contents, and erythrocytes and neutrophils in the alveolar cavity (Fig. 4).

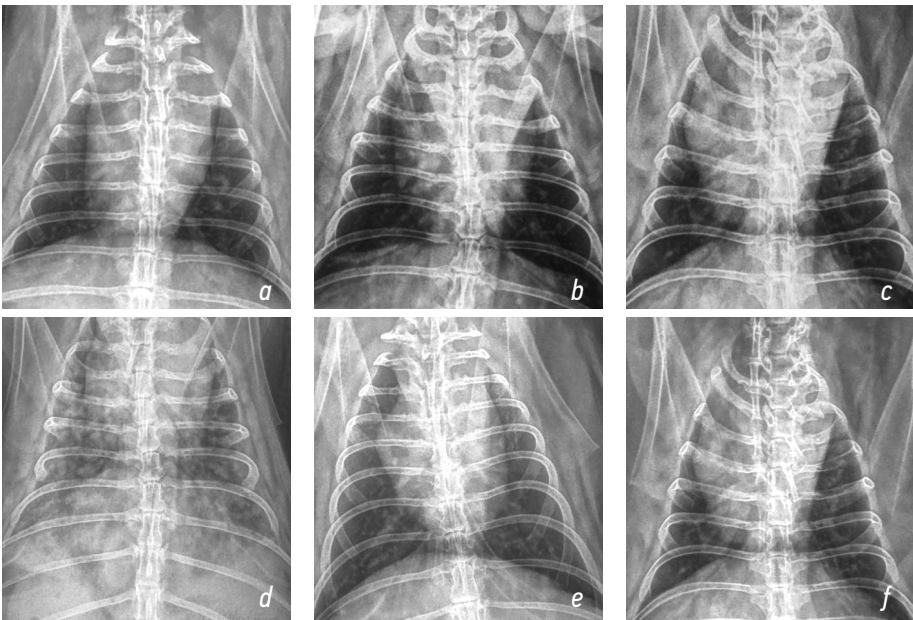
On day 7 after exposure, the gas exchange parameters (i. e., SaO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, and OI) in rabbit 3 did not differ from background values. Plain chest radiography demonstrated normal lung airiness with no areas of interstitial shadowing (Figs. 1 and 2). Auscultation revealed no wheezing. After radiography, rabbits 3 and 1 were sacrificed and their lungs were removed.

The lungs of rabbit 1 (control) were pink, folds were visible between the lobes, and no foamy discharge was observed at the incision (Fig. 3). The lung ventilation coefficient was 5.6 relative units. Slides showed normal histoarchitecture of lung tissue (Fig. 4). The lungs of rabbit 3 were slightly enlarged and pinkish, with isolated hemorrhagic lesions on the surface; no foamy discharge from the trachea was seen at the incision (Fig. 3). The lung ventilation coefficient was 6.9 relative units. Microscopic examination showed moderate thickening of the interalveolar septa filled with erythrocytes, and the alveolar cavities were clear.

**Table 2.** Monitoring chart of the condition of rabbits 2 and 3, exposed to intoxication by thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>)  
**Таблица 2.** Карта наблюдения за состоянием кроликов 2 и 3, подвергшихся интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>)

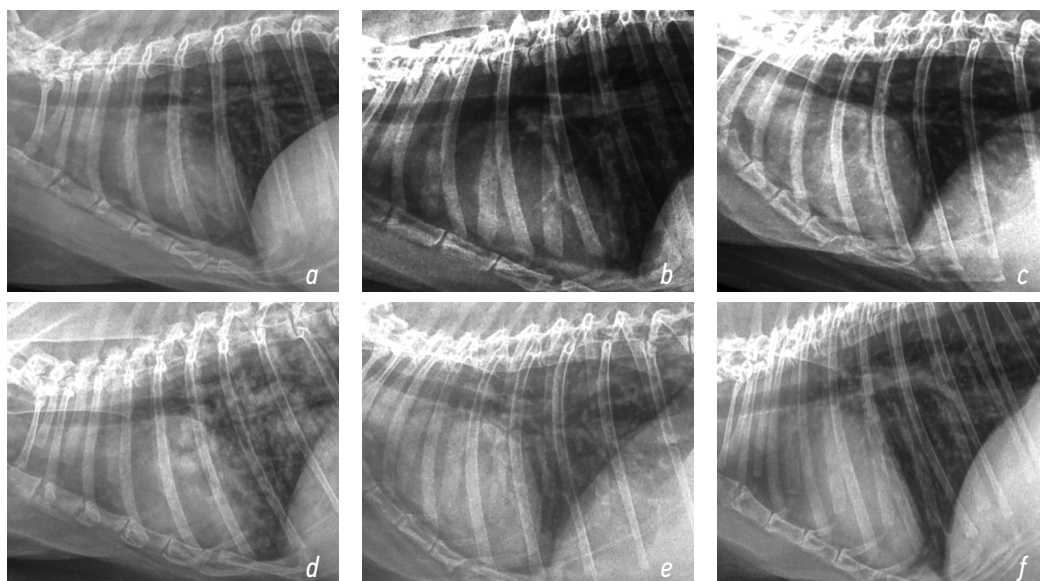
| Time after exposure | Parameter                                        |                           |                   |                                                                             |                           |                   |
|---------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
|                     | rabbit 2 (intoxication, FiO <sub>2</sub> — 0.21) |                           |                   | rabbit 3 (treatment, during mechanical ventilation, FiO <sub>2</sub> — 0.3) |                           |                   |
|                     | SaO <sub>2</sub> , %                             | PetCO <sub>2</sub> , mmHg | Oxygenation index | SaO <sub>2</sub> , %                                                        | PetCO <sub>2</sub> , mmHg | Oxygenation index |
| background          | 98                                               | 34                        | 390               | 98                                                                          | 36                        | 380               |
| 1 h                 | 98                                               | 36                        | 347               | 99                                                                          | 35                        | —                 |
|                     |                                                  |                           |                   | Start of mechanical ventilation                                             |                           |                   |
|                     |                                                  |                           |                   | 100                                                                         | 37                        | 366               |
| 2 h                 | 92                                               | 35                        | —                 | 98                                                                          | 38                        | —                 |
| 3 h                 | 84                                               | 37                        | —                 | 91                                                                          | 37                        | —                 |
| 4 h                 | 82                                               | 41                        | —                 | 98                                                                          | 36                        | —                 |
| 5 h                 | 76                                               | 43                        | —                 | 95                                                                          | 34                        | —                 |
| 6 h                 | 74                                               | 43                        | 250               | 99                                                                          | 35                        | 340               |
| 7 h                 | 74                                               | 45                        | —                 | 99                                                                          | 36                        | —                 |
| 8 h                 | 72                                               | 45                        | —                 | 99                                                                          | 36                        | —                 |
|                     |                                                  |                           |                   | End of mechanical ventilation                                               |                           |                   |
|                     |                                                  |                           |                   | 96                                                                          | 32                        | —                 |
| 9 h                 | 70                                               | 49                        | —                 | 97                                                                          | 33                        | —                 |
| 13 h                |                                                  | Death                     |                   | 95                                                                          | 34                        | —                 |
| day 7               |                                                  | —                         |                   | 98                                                                          | 35                        | 390               |
|                     |                                                  |                           |                   | Sacrifice                                                                   |                           |                   |

*Note.* SaO<sub>2</sub>, the percentage of oxygen-containing hemoglobin in the blood (oxygen saturation); PetCO<sub>2</sub>, partial pressure of end-tidal carbon dioxide; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen.



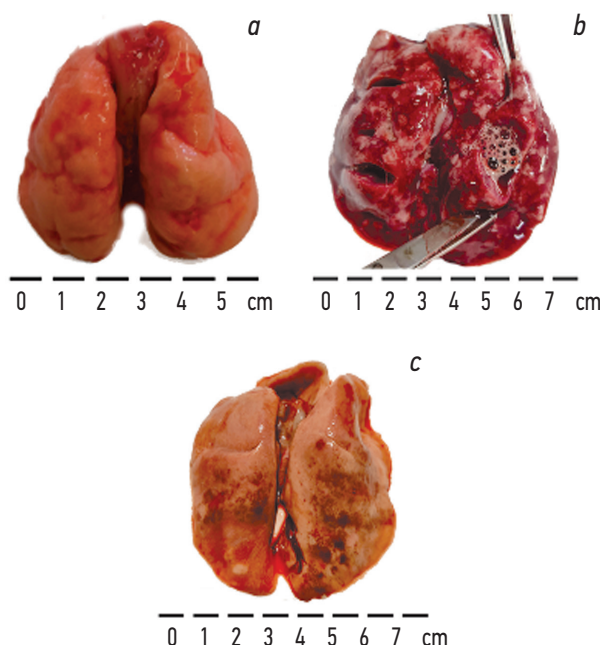
**Fig. 1.** Radiographs of the chest organs of rabbits in a direct projection at various times after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>); *a* — rabbit 1 (control), *b* — rabbit 2 (intoxication, 1 hour), *c* — rabbit 3 (treatment, 1 hour), *d* — rabbit 2 (intoxication, 6 hours), *e* — rabbit 3 (treatment, 6 hours), *f* — rabbit 3 (treatment, 7 days)  
**Рис. 1.** Рентгенограммы органов грудной клетки кроликов в прямой проекции в различные сроки после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>); *a* — кролик 1 (контроль), *b* — кролик 2 (интоксикация, 1 ч), *c* — кролик 3 (лечение, 1 ч), *d* — кролик 2 (интоксикация, 6 ч), *e* — кролик 3 (лечение, 6 ч), *f* — кролик 3 (лечение, 7-е сут)





**Fig. 2.** X-rays of the chest organs of rabbits in lateral projection at various times after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>); *a* — rabbit 1 (control), *b* — rabbit 2 (intoxication, 1 hour), *c* — rabbit 3 (treatment, 1 hour), *d* — rabbit 2 (intoxication, 6 hours), *e* — rabbit 3 (treatment, 6 hours), *f* — rabbit 3 (treatment, 7 days)

**Рис. 2.** Рентгенограммы органов грудной клетки кроликов в боковой проекции в различные сроки после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>); *a* — кролик 1 (контроль), *b* — кролик 2 (интоксикация, 1 ч), *c* — кролик 3 (лечение, 1 ч), *d* — кролик 2 (интоксикация, 6 ч), *e* — кролик 3 (лечение, 6 ч), *f* — кролик 3 (лечение, 7-е сут)



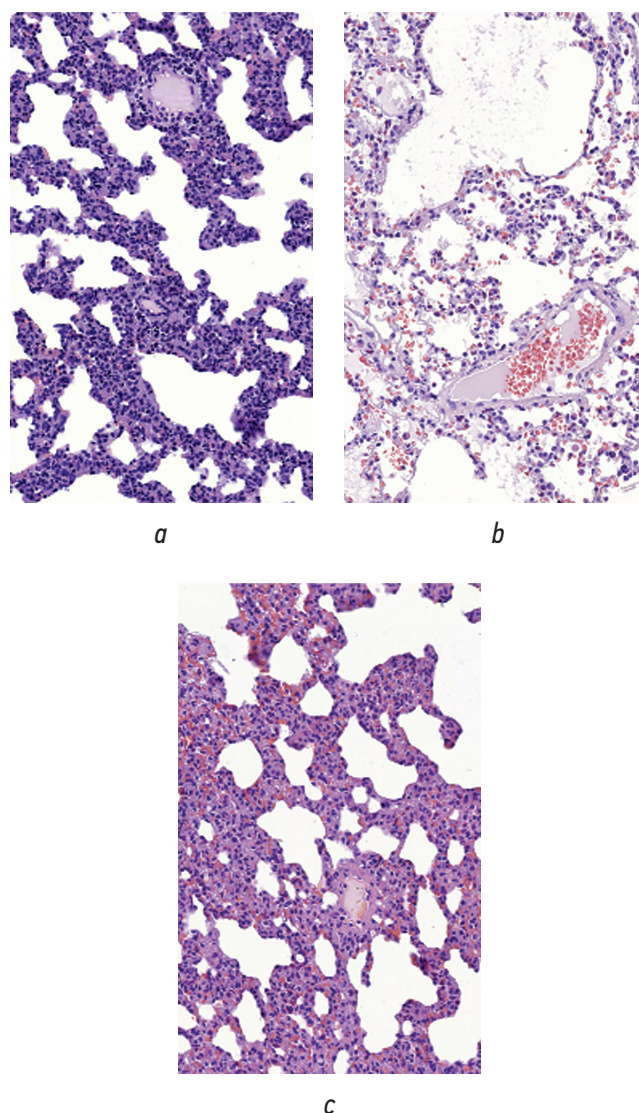
**Fig. 3.** Macropreparations of rabbit lungs obtained after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1.5 HLC<sub>50</sub>). Rabbit 1 (*a*) and 3 (*c*) — lungs were obtained 7 days after exposure, rabbit 2 (*b*) — after death (13 hours after exposure)

**Рис. 3.** Макропрепараты легких кроликов, полученные после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>). Кролик 1 (*a*) и 3 (*c*) — легкие получены на 7 сут после воздействия, кролик 2 (*b*) — после летального исхода (через 13 ч после воздействия)

## DISCUSSION

Respiratory support is a crucial method for the treatment of nontoxic pulmonary edema [7, 8]. However, data on its efficacy in treating toxic pulmonary edema are theoretical [2, 4]. In our experimental study, rabbits

were exposed to the thermal degradation products of fluoropolymer4. According to the literature, toxicity of the thermal degradation products of fluoropolymers is caused by the presence of perfluoroisobutylene in their composition, which induces an acylating effect [12].



**Fig. 4.** Histological preparations of rabbit lungs obtained after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>). Rabbits 1 (a) and 3 (c) — lungs were obtained 7 days after exposure, rabbit 2 (b) — after death (13 hours after exposure). Hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 40$

**Рис. 4.** Гистологические препараты легких кроликов, полученные после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC<sub>50</sub>). Кролик 1 (a) и 3 (c) — легкие взяты на 7 сут после воздействия, кролик 2 (b) — после летального исхода (через 13 ч после воздействия). Окраска гематоксилином и эозином, ув. об.  $\times 40$

An experimental study has demonstrated that intoxication of experimental animals with the thermal degradation products of fluoropolymer4 results in the formation of toxic pulmonary edema [13].

No signs of intoxication were observed in the rabbits during the first hour after exposure. However, plain chest radiography showed typical signs in the interstitial phase of toxic pulmonary edema [14], and the OI was decreased. Moreover, 3–8 hours after intoxication, the condition of rabbit 2 deteriorated, as evidenced by a gradual decrease in arterial blood oxygenation and increased carbon dioxide concentration in the expired air. Such changes are associated with a disruption of gas exchange due to increased thickness of the aerohematous barrier caused by fluid release from the interstitial space into the alveolar

space [14]. Notably, no external manifestations of intoxication or auscultatory changes were observed during this period. Postmortem examination of the macroscopic and histologic lung specimens of rabbit 2 indicated alveolar toxic pulmonary edema [14]. Therefore, the death of rabbit 2 was caused by acute respiratory failure due to development of toxic pulmonary edema.

During mechanical ventilation with PEEP, decreased SaO<sub>2</sub> and increased PetCO<sub>2</sub> were observed 3 and 5 hours after exposure in rabbit 3. Increasing PEEP by 2 cm H<sub>2</sub>O led to normalization of gas exchange in both cases. The OI (6 hours after exposure) did not differ much from background values. Mechanical ventilation with a two-fold increase in PEEP (while maintaining the prescribed tidal volume) prevented toxic manifestations in the lung

tissue. Six hours after exposure, lung radiographs of rabbit 3 showed interstitial edema, whereas the lung radiographs of rabbit 2 revealed alveolar edema.

After rabbit 3 was transferred to independent breathing, gas exchange parameters (i.e.,  $\text{SaO}_2$  and  $\text{PetCO}_2$ ) corresponded to background values. During the 7-day followup, the condition of rabbit 3 did not differ from that of rabbit 1. Histological examination did not reveal any significant abnormalities in the lung tissue of rabbit 3. Therefore, early initiation of mechanical ventilation with PEEP (1 hour after exposure) with a stepwise increase in PEEP as the condition worsens is effective in treating toxic pulmonary edema induced by thermal degradation products of fluoropolymer4.

The protective effect of mechanical ventilation with PEEP during the development of toxic pulmonary edema is related to the fact that the positive pressure in the airways leads to increased alveolar pressure, which in turn prevents excessive fluid flow from the vessels into the interstitium. Collapsed alveoli expansion due to increased

airway pressure contributes to increased alveolar ventilation and improved gas exchange [7–9]. These mechanisms may contribute to normalization of the condition of rabbit 3, which received postexposure respiratory support in the presented regimen.

## CONCLUSION

Our experimental study showed that changes in chest radiography and a decrease in the OI 1 one hour after exposure and changes in  $\text{SaO}_2$  and  $\text{PetCO}_2$  3 hours after exposure should be considered as manifestations of toxic pulmonary edema. Mechanical ventilation with PEEP, starting 1 hour after exposure (with gradual increases in PEEP as the condition worsens), is effective in the treatment of rabbits with toxic pulmonary edema induced by severe intoxication with thermal degradation products of fluoropolymer4. Therefore, mechanical ventilation with PEEP may be a promising approach to the treatment of toxic pulmonary edema of various origins.

## REFERENCES

1. Cao Ch, Zhang L, Shen J. Phosgene-Induced acute lung injury: Approaches for mechanism-based treatment strategies. *Front Immunol.* 2022;13:917395. doi: 10.3389/fimmu.2022.917395
2. Chepur SV, Chubar OV, Bykov VN, et al. *Methodological recommendations for the treatment of respiratory failure in those affected by poisonous and highly toxic substances at the stages of medical evacuation.* Saint Petersburg: State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation Publishing House; 2016. 55 p. (In Russ.) EDN: TKWCDM
3. Yang L.M., Zhao J., Wang H.T. et al. [The protective effect of N-acetylcysteine on acute lung injury induced by PFIB inhalation]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2017;35(7):481–486. [Article in Chinese] doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.07.001
4. Basharin VA, Chepur SV, Shchegolev AV, et al. The role and place of respiratory support in the treatment regimens for acute pulmonary edema caused by inhalation of toxic substances. *Military Medical Journal.* 2019;340(11):26–32. (In Russ.) EDN: JPJONV doi: 10.17816/RMMJ81664
5. Li W, Rosenbruch M, Pauluhn J. Effect of PEEP on phosgene-induced lung edema: Pilot study on dog using protective ventilation strategies. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2015;67(2): 109–116. doi: 10.1016/j.etp.2014.10.003
6. Crawford MH. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care. *Circulation.* 2012;125(4):e298–e298. doi: 10.1161/circulationaha.111.031526
7. Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (clinical guidelines of the federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia). *Russian journal of anesthesiology and reanimatology.* 2020;(2):5–39. (In Russ.) EDN: KAMAJL doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
8. Graham S, Fairhall S, Rutter S, et al. Continuous positive airway pressure: an early intervention to prevent phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol Lett.* 2018;293:120–126. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.001
9. Mistry S, Scott TE, Jugg BJ, et al. An in-silico porcine model of phosgene-induced lung injury predicts clinically relevant benefits from application of continuous positive airway pressure up to 8 h post exposure. *Toxicol Lett.* 2024;391:45–54. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.12.005
10. Parkhouse DA, Brown RF, Jugg BJ, et al. Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury. *Mil Med.* 2007;172(3):295–300. doi: 10.7205/milmed.172.3.295
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes NP association of specialists in working with laboratory animals. Saint Petersburg: Rus-LASA Publ.; 2012.
12. Panshin YuA, Malkevich SG, Dunaevskaya TsS. *Fluoroplastics.* Leningrad: Khimiya Publ.; 1978. 232 p. (In Russ.)
13. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV, et al. Evaluation of the effectiveness of sedative medicals for the correction of toxic pulmonary edema during intoxication products of pyrolysis of fluoroplast-4. *Biology Bulletin Reviews.* 2021;141(1):32–39. (In Russ.) EDN: MBZXPY doi: 10.31857/S0042132421010245
14. Basharin VA, Chepur SV, Tolkach PG, et al. Toxicology of pulmonary toxicants. SPb.: Levsha. Saint Petersburg Publishing House; 2021. 88 p. (In Russ.) EDN: YEWREL

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao Ch., Zhang L., Shen J. Phosgene-Induced acute lung injury: Approaches for mechanism-based treatment strategies // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 917395. doi: 10.3389/fimmu.2022.917395
2. Чепур С.В., Чубарь О.В., Быков В.Н., и др. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации. СПб.: Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ. 2016. 55 с. EDN: TKWCDM
3. Yang L.M., Zhao J., Wang H.T. et al. The protective effect of N-acetylcysteine on acute lung injury induced by PFIB inhalation // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2017. Vol. 35, N 7. P. 481–486. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.07.001
4. Башарин В.А., Чепур С.В., Щеголев А.В., и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека, вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ // *Военно-медицинский журнал.* 2019. Т. 340. № 11. С. 26–32. EDN: JPJONV doi: 10.17816/RMMJ81664
5. Li W., Rosenbruch M., Pauluhn J. Effect of PEEP on phosgene-induced lung edema: Pilot study on dog using protective ventilation strategies // *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2015. Vol. 67, N 2. P. 109–116. doi: 10.1016/j.etp.2014.10.003
6. Crawford M.H. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care // *Circulation.* 2012. Vol. 125, N 4. P. e298–e298. doi: 10.1161/circulationaha.111.031526
7. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // *Анестезиология и реаниматология.* 2020. № 2. С. 5–39. EDN: KAMAJL doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
8. Graham S., Fairhall S., Rutter S., et al. Continuous positive airway pressure: an early intervention to prevent phosgene-induced acute lung injury // *Toxicol. Lett.* 2018. Vol. 293. P. 120–126. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.001
9. Mistry S., Scott T.E., Jugg B.J., et al. An in-silico porcine model of phosgene-induced lung injury predicts clinically relevant benefits from application of continuous positive airway pressure up to 8 h post exposure // *Toxicol. Lett.* 2024. Vol. 391. P. 45–54. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.12.005
10. Parkhouse D.A., Brown R.F., Jugg B.J., et al. Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury // *Mil. Med.* 2007. Vol. 172, N 3. P. 295–300. doi: 10.7205/milmed.172.3.295
11. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. СПб.: Rus-LASA, 2012.
12. Паншин Ю.А., Малкевич С.Г., Дунаевская Ц.С. Фторопласты. Ленинград: Химия, 1978. 232 с.
13. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В., и др. Оценка эффективности седативных препаратов для коррекции токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4 // *Успехи современной биологии.* 2021. Т. 141, № 1. С. 32–39. EDN: MBZXYP doi: 10.31857/S0042132421010245
14. Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., и др. Токсикология пульмонотоксикантов. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2021. 88 с. EDN: YEWREL

## AUTHORS' INFO

**\*Dmitry M. Yaroshenko**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-2305-6093; eLibrary SPIN: 1875-4797; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

**Alexey A. Khovpachev**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0002-5780-1557; eLibrary SPIN: 6189-3624

**Julia D. Ilatovskaya**; ORCID: 0009-0005-8527-0003; e-mail: yulia.icu@mail.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

## ОБ АВТОРАХ

**\*Дмитрий Михайлович Ярошенко**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-2305-6093; eLibrary SPIN: 1875-4797; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

**Алексей Андреевич Ховпачев**, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0002-5780-1557; eLibrary SPIN: 6189-3624

**Юлия Дмитриевна Илатовская**; ORCID: 0009-0005-8527-0003; e-mail: yulia.icu@mail.ru



## AUTHORS' INFO

**Galina Y. Gracheva**; ORCID: 0009-0007-0589-1753;  
e-mail: grachevaicuvet@mail.ru

**Pavel G. Tolkach**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-5013-2923; eLibrary SPIN: 4304-1890

**Vadim A. Basharin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-8548-6836; eLibrary SPIN: 4671-8386

## ОБ АВТОРАХ

**Галина Юрьевна Грачева**; ORCID: 0009-0007-0589-1753;  
e-mail: grachevaicuvet@mail.ru

**Павел Геннадьевич Толкач**, докт. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-5013-2923; eLibrary SPIN: 4304-1890

**Вадим Александрович Башарин**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-8548-6836; eLibrary SPIN: 4671-8386



УДК 61:355(1-87)“312”(048.83)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

# Военная медицина современных гибридных войн

Д.В. Овчинников, Е.В. Ивченко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В ходе гибридного вооруженного конфликта, в который оказалась вовлечена Россия, — Специальной военной операции — медицинская служба Вооруженных сил столкнулась с рядом вызовов. В настоящем обзоре проведен анализ иностранных публикаций, индексируемых в PubMed® и касающихся условий и факторов деятельности медицинских служб вооруженных сил, прежде всего стран НАТО. Выявлено, что лимитирующим фактором для эффективной деятельности являются укомплектованность и качественный состав медицинских работников, их подготовленность к оказанию помощи при специфической патологии военного времени и поддержание таких компетенций в актуальном состоянии. Важными условиями успешности оказания медицинской помощи являются сохранение целостности объектов размещения медицинских подразделений при целенаправленных атаках на них, возможность использования инфраструктуры враждебной или вновь занятой территории. Догоспитальная помощь служит лимитирующим фактором снижения летальности, при этом ее основной причиной являются смертельные кровотечения и травмы головы при минно-взрывной травме. Грамотное наложение жгутов, быстрая эвакуация и гемотрансфузии вносят наибольший вклад в снижение догоспитальной летальности. Среди санитарных потерь наибольшее значение имеют раненые в конечности, т. к. они в последующем создают наибольшую социальную нагрузку на государство, превосходя по параметру «число лет, прожитых с инвалидностью» все другие классы заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые. При этом в современных конфликтах наиболее опасные с точки зрения летальности минно-взрывные ранения (61,4–83,5 %) и травмы головы (20,9–59,0 %) и с точки зрения последующего бремени болезни травмы конечностей (45,7 %) составляют абсолютное большинство и являются точкой приложения основных усилий медицинских служб вооруженных сил воюющих государств. При этом единых подходов по месту применения квалифицированной и специализированной помощи в странах нет.

**Ключевые слова:** военная медицина; война; ранения; смертность на войне; статистика; травматизм; травмы на войне; числовые данные; эпидемиология.

## Как цитировать

Овчинников Д.В., Ивченко Е.В. Военная медицина современных гибридных войн // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 331–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

# Military medicine of modern hybrid wars

Dmitrii V. Ovchinnikov, Evgeniy V. Ivchenko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

During the hybrid armed conflict in which Russia became involved — the Special Military Operation — the medical service of the Armed Forces faced a number of challenges. This review analyzes foreign publications indexed in PubMed® concerning the conditions and factors affecting the activities of the medical services of armed forces, primarily those of NATO countries. It was revealed that a limiting factor for operational effectiveness is the staffing levels and qualitative composition of medical personnel, their preparedness to provide care for the specific pathologies of wartime, and maintaining these competencies in an up-to-date state. Important conditions for successful provision of medical care are preserving the integrity of medical facilities during targeted attacks on them, and the ability to use infrastructure in hostile or newly occupied territories. Prehospital care serves as a limiting factor in reducing lethality, with the main causes being fatal hemorrhages and head injuries from mine-blast trauma. Proper tourniquet application, rapid evacuation, and blood transfusions make the greatest contribution to reducing prehospital mortality. Among casualties, those with limb wounds are most significant, as they subsequently create the greatest social burden on the state, exceeding the “years lived with disability” parameter for all other disease classes, including oncological and cardiovascular diseases. In modern conflicts, the most dangerous in terms of lethality are mine-blast injuries (61.4–83.5%) and head injuries (20.9–59.0%), and in terms of subsequent disease burden, limb injuries (45.7%) constitute an absolute majority and are the point of focus for the main efforts of the medical services of the warring states’ armed forces. At the same time, there are no unified approaches regarding the place of application of qualified and specialized care among countries.

**Keywords:** epidemiology; Injuries; Military Medicine; numerical data; statistics; Warfare; War-Related Injuries; War-Related mortality; Wounds.

## To cite this article

Ovchinnikov DV, Ivchenko EV. Military medicine of modern hybrid wars. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):331–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

Received: 03.06.2024

Accepted: 20.06.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

# 现代混合战争的军事医学

Dmitrii V. Ovchinnikov, Evgeniy V. Ivchenko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

在俄罗斯参与的混合武装冲突—“特别军事行动”一过程中，武装部队的医疗服务面临着一系列挑战。本综述分析了 PubMed® 索引中涉及军队医疗服务条件和影响因素的国外出版物，主要涉及北约国家。研究表明，限制有效医疗活动的因素是医务人员的配备和素质，他们在战时条件下为特定病症提供医疗服务的准备程度，以及是否将这些能力保持在最新状态。成功提供医疗服务的关键条件还包括，在医疗单位部署设施受到有针对性的攻击时，仍能保持这些设施的完整性，并有可能利用敌占区或新占领区的基础设施。院前急救是降低死亡率的限制因素，地雷爆炸伤中的致命出血和头部伤害是主要原因。熟练使用止血带、快速撤离和输血对降低院前死亡率贡献最大。在卫生损失中肢体损伤尤为突出，因为肢体损伤随后会给国家造成最大的社会负担，按“残疾生活年数”参数计算，超过了包括癌症和心血管疾病在内的所有其他类别的疾病。在现代冲突中，地雷爆炸伤（61.4%–83.5%）和头部受伤（20.9%–59.0%）占绝对多数，它们在致死率方面最危险，而肢体受伤（45.7%）在随后的疾病负担方面最危险，它们是交战国武装部队医疗服务的主要应用点。然而，各国对实施专业和专科护理的地点并没有统一的做法。

**关键词：**军事医学；战争；创伤；战争死亡率；统计数据；创伤；战争中的伤害；数字数据；流行病学。

## To cite this article

Ovchinnikov DV, Ivchenko EV. 现代混合战争的军事医学. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):331–340.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633158>

Received: 03.06.2024

Accepted: 20.06.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

К XXI в. человечество, достигшее высокого уровня научно-технологического развития, создав после Второй мировой войны систему международного, в том числе гуманитарного, права, декларируя на уровне Организации Объединенных Наций приоритет дипломатического решения вопросов, не смогло отказаться от войн как способа разрешения противоречий. Если к концу XX в. страны, относящиеся себя к развитым, оказывали влияние в основном экономическими и политическими мерами, оставляя открытые вооруженные конфликты государствам третьего мира, то в текущем столетии они перешли к таким конфликтам в гибридном формате, апогеем которых стали события на Украине.

В отличие от обычных войн, современная стратегия ведения боевых действий использует многодоменные операции, асимметрию и гибридный подход, что создает трудности в прогнозировании течения вооруженного конфликта и всестороннем обеспечении боевых действий. Этот формат распространяет военные действия на гражданское население, используя в дополнение к ним беспорядки, дезинформацию, в т. ч. через социальные сети. Для создания политической нестабильности он нацелен не только на военнослужащих, но и на гражданских лиц и гражданскую инфраструктуру. Это приводит к большему, чем в обычных войнах, количеству жертв среди населения, затрудняет оценку и планирование сил и средств медицинского обеспечения до конфликта и сопровождается нарушениями международного права и Женевской конвенции. Увеличение числа погибших среди гражданского населения с 5 % на рубеже XIX в. до 15 % во время Первой мировой войны, 65 % к концу Второй мировой войны и более чем 90 % в войнах 1990-х гг. является одним из наиболее значимых результатов гибридных войн [1]. Сейчас это отчетливо проявляется на примере Белгородской области, находящейся под обстрелами вооруженных сил Украины (ВСУ).

Специальная военная операция Российской Федерации, начатая 24.02.2022 г. на территории Украины по ее денацификации и демилитаризации, стала вооруженным конфликтом, выбивающимся из череды себе подобных после окончания Второй мировой войны, представляя собой возврат к конфликту равных противоборствующих сторон (Россия и коллективный Запад) в центре Европы. Изменение характера боевых действий, применение новых вариантов обычных вооружений изменили структуру и характер санитарных потерь. Страны НАТО анализируют эти параметры для разработки концепций оказания медицинской помощи [2, 3].

*Цель работы* — на основе обзора иностранной литературы рассмотреть взгляды иностранных исследователей на условия и факторы деятельности медицинской службы вооруженных сил воюющего государства в гибридной войне.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В PubMed® был проведен выборочный анализ литературы с использованием поисковых запросов «Warfare» («Война»), «Wounds and Injuries/epidemiology» («Ранения и травматизм/эпидемиология»), «War-Related Injuries/mortality» («Травмы/смертность, связанные с войной»), «War-Related Injuries/epidemiology» («Травмы, связанные с войной/эпидемиология»), «Military Medicine/statistics & numerical data» («Военная медицина/статистика и числовые данные») с 2010 г. Были включены работы, в которых приводились данные о военных травмах, сопутствующей смертности и проблемах организации медицинского обеспечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Условия деятельности военных врачей и международное гуманитарное право.** В данном разделе с учетом открытого характера рассмотренных публикаций к условиям деятельности мы отнесли только соотношение значения оснащения и кадрового состава медицинской службы для оказания медицинской помощи, а также работу на территории союзников или вновь занятой войсками.

Совместное исследование и анализ представителей 26 организаций из Европы, Азии, Северной Америки, Африки и Океании оказания медицинской помощи при 20 террористических актах с массовыми жертвами в 17 городах в период с 2004 по 2019 г. на этапе поступления в стационар позволило сделать основной вывод о приоритете человеческого фактора над материальным обеспечением при оценке эффективности оказания медицинской помощи [4, 5]. Первичная медицинская документация даже при наличии медицинской информационной системы при массовом поступлении пострадавших велась зачастую даже не на бланках, а на обрывках бумаги. Это создавало последующие сложности при формировании уже электронной медицинской истории болезни. Сходные выводы представлены и для условий военного конфликта [5, 6].

Для эффективного функционирования системы здравоохранения важнейшим ресурсом является кадровый. В мирное время инвестиции в рабочую силу здравоохранения приводят к экономическому росту, а пандемия и боевые действия дополнительно демонстрируют необходимость наличия высококвалифицированных медицинских кадров. В целом в мире наблюдается дефицит 6,4 млн врачей для достижения пороговых значений параметра «Всеобъемлющий охват услугами здравоохранения». Плотность врачей в мире составляет 16,7 на 10 000 населения при расчетном минимуме 20,7 (для сравнения на 2019 г. в РФ — 58,4, на Украине — 30,3) [7–9]. Тем не менее положительным фактором является мобилизация человеческих ресурсов в экстремальных ситуациях. С одной стороны, это связано со сверхнормативной работой

штатного персонала, с другой — с привлечением волонтеров. Как правило, эта ситуация неопределенного по численности и качественному составу дополнительного персонала требует координации руководства во избежание дезорганизации всех процессов [5]. При дополнительной мобилизации персонала встает вопрос его знания хирургии контроля повреждений и реаниматологии, проблемой оказывается не только незнание профиля травм в гражданском контексте, зачастую медицинские работники, даже работающие в крупных травматологических стационарах, оказываются неготовыми к поступающей нозологии [4, 5, 10, 11].

Это определяет не только потребность, но и востребованность специализированной подготовки. В ряде исследований показана важность сохранения компетенций медицинских работников по военной медицине в зависимости от условий функционирования. Cannon J.W., et al. (2020) даже вводят термин «эффект мирного времени» [12]. Опыт передовых хирургических бригад и гуманитарных бригад врачей в зонах боевых действий, которые работают в опасных и сложных условиях, показал, что ведение пострадавших требует иных стратегий, чем на более высоких уровнях оказания помощи пострадавшим в боевых действиях и гражданских условиях. Стратегии их применения значительно отличаются в разных странах и требуют гибких подходов, особенно в начальной фазе конфликта [5, 6, 13–16]. Сходные данные получены при оценке скорости и эффективности сложных многоуровневых процессов, таких как авиамедицинская эвакуация. Эффективность системы межтеатровой аэромедицинской эвакуации возрастала в периоды конфликта (оценен период операций в Ираке и Афганистане с 01.01.2003 по 31.12.2022 г.) и снижалась в относительно мирное время. При этом отмечено, что утрата навыков начиналась при снижении числа эвакуаций ниже 50 в месяц при ведении конфликта на удаленных театрах военных действий [17]. Военно-медицинские учреждения стран НАТО в таких случаях разделены в зависимости от имеющихся ресурсов («Role») от «1» (отсутствие хирургического оснащения) до «4» (полный объем медицинской помощи в США или Европе, куда также осуществляется эвакуация). Потери в вооруженных силах США ( $n = 19\,005$ ) и армии обороны Израиля (ЦАХАЛ) ( $n = 2\,637$ ) показали значительные различия в характере травм с более высокой долей жертв, умерших от ран в вооруженных силах США (4 %), по сравнению с ЦАХАЛ (0,6 %) [14, 18, 19].

Важным является вопрос удержания персонала и сокращения текучести кадров путем построения четких карьерных и образовательных траекторий, нормированной трудовой нагрузки, конкретных финансовых индивидуальных и институциональных стимулов [4].

Кроме того, необходимо учитывать и боевые потери медицинского персонала. Из санитаров армии США, воевавших в Ираке и Афганистане, был ранен каждый пятый (405 из 2025). Травмы в основном локализовались

на голове/шее (73,8 %) и конечностях (45,7 %), а общая тяжесть травм была легкой или средней степени (85,9 %). У раненых относительно не получивших ранения санитаров был больший риск развития посттравматического стрессового расстройства, тревожного расстройства, расстройства адаптации, расстройства настроения и злоупотребления психоактивными веществами [20].

Гибридная война идет повсеместно и разрушает инфраструктуру социальной сферы, энергоснабжения, транспорта и управления. Наиболее серьезные повреждения могут быть при атаке химических, биологических, радиологических и ядерных объектов. Результат будет катастрофическим, затрагивающим не только страну, на территории которой идет вооруженный конфликт, но и сопредельные государства. При гибридной войне существует высокий риск этого, который требует экстренных мероприятий медицинского обеспечения. Ущерб, нанесенный инфраструктуре, как одна из основных целей гибридной войны, мешает населению получать надлежащую плановую медицинскую помощь при онкологических, сердечно-сосудистых и других актуальных и социально значимых заболеваниях [1].

Во время учений или операций могут возникнуть ситуации, когда медицинские возможности воюющей стороны недоступны и альтернативным или единственным вариантом может быть использование возможностей страны-партнера или принимающей страны, такие варианты предусмотрены Joint Health Services (2017/2018). Специалисты по медицинскому планированию всегда должны учитывать качество, пригодность и доступность международной поддержки и поддержки принимающей страны. 62 несекретных обследования медицинского потенциала вооруженных сил или учреждений принимающей страны из зоны ответственности африканского командования США (USAFRICOM) показали существенные различия в их возможностях, включая количество и подготовку персонала, доступное оборудование. Это требует обучения и развертывания высококвалифицированных медицинских бригад, способных оказывать современную травматологическую помощь даже во враждебной гражданской среде, сравнимую с опытом вооруженных сил США и Великобритании. Такая неопределенность подрывает способность специалистов по медицинскому планированию эффективно координировать медицинскую готовность к боевым действиям, учениям или реальным операциям [4, 11, 15, 21–23]. Адекватная подготовка современных высокоспециализированных западных военно-хирургических бригад перед развертыванием жизненно важна для обеспечения широкого спектра хирургических навыков при лечении боевых раненых.

Совместное американо-украинское исследование состояния украинской системы помощи пострадавшим демонстрирует ряд ее недостатков. Она административно устарела, связь между этапами эвакуации недостаточна. На качество лечения отрицательно влияет недостаток медицинского оборудования, ненадлежащие мероприятия



по профилактике госпитальной инфекции и отсутствие единых нормативно закреплённых рекомендаций по лечению травм. Кроме того, наблюдается дефицит персонала и недостаточность его подготовки, а дополнительное образование невозможно из-за высокой загруженности; использование медсестер и парамедиков недостаточно, электронными ресурсами частично пользуются врачи, но не средний и младший медицинский персонал [6].

В условиях гибридной войны действия государственных и негосударственных субъектов зачастую направлены на уничтожение медицинских учреждений и персонала [3, 24]. Со стороны террористов, финансировавшихся Западом, на территории Чеченской Республики в 1990-х гг., ИГИЛ в Сирийской Арабской Республике, ВСУ в ходе Специальной военной операции атаки на полевые медицинские учреждения российских Вооружённых сил задокументированы неоднократно. Тем не менее наши стратегические противники обвиняют именно Вооружённые силы Российской Федерации в нарушениях международного гуманитарного права [1, 25]: «Россия, похоже, не выполняет свои государственные обязательства по международному гуманитарному праву; в частности есть утверждения о целенаправленных действиях, приводящих к жертвам среди гражданского населения и разрушению медицинских учреждений» [3]. «Свидетельством этого является нынешнее российское вторжение в Украину, где с момента вторжения год назад было повреждено 1218 украинских медицинских учреждений, в том числе 540 больниц, 173 из которых были полностью разрушены и превратились в груды камней» [24]. С такими предвзятыми оценками можно встретиться не только в прессе, но и в научных журналах.

A. Khorram-Manesh, F.M.Jr. Burkle (2022) провели обзор уровня жертв среди гражданского населения, который варьировался от 13 до 87 % от их общего числа в зависимости от типа конфликта. Однако даже 13 % населения, вовлечённого в конфликт как на Украине, так и в Нагорном Карабахе, могут привести к тысячам раненых и парализовать любую систему здравоохранения [1].

Естественно, что американцы делают выгодные выводы из таких обвинений. Начало положено предложением оснастить госпитальные корабли ВМС США мощными системами защиты: «В сегодняшней конфликтной глобальной среде четкая идентификация госпитальных судов является безумием ушедшей эпохи. Пришло время отказаться от традиции окрашивать госпитальные суда в белый цвет, украшать их красными крестами, оставлять их безоружными... Военно-морской флот США разрабатывает новые платформы для медицинских миссий, и дебаты, какими бы неудобными они ни были, теперь должны происходить среди лиц, принимающих важные решения» [24].

**Санитарные и безвозвратные потери.** Определение количества пострадавших и погибших в вооружённых конфликтах важно для получения достоверных оценок, прогнозов и составления статистической отчетности по конкретному конфликту.

Хотя война, по образному выражению великого Н.И. Пирогова, является травматической эпидемией, сам травматизм является большой проблемой и ведущей причиной смертности и в мирное время. По данным глобальной инициативы по борьбе с бременем болезней на 2019 г. (последний из доступных), среди экономически развитых стран на травматизм (без разделения по полу и возрасту) приходится 8 % лет, прожитых с инвалидностью (в России — более 10 %). При этом с 1990 г. существенной динамики не наблюдается. Для сравнения: для злокачественных новообразований этот показатель составляет 2 %, ишемического инсульта — >2 %, для ишемической болезни сердца — >1 %\* [4]. То есть травматологическая патология, которая несет существенную социальную нагрузку и в мирное время, приобретает особое значение в военное время, когда частота встречаемости травматических дефектов возрастает вместе с числом пострадавших, которым сохранена жизнь [11, 15, 26, 27]. Эксклюзивные системы травматологии направляют пациентов в небольшое количество специально отведенных центров.

**Безвозвратные потери.** Представление о структуре санитарных и безвозвратных потерь и смертности на поле боя и этапах эвакуации дает ряд крупных ретроспективных исследований [17, 26, 28–36], в т. ч. два крупных по Афганистану и Ираку на опыте 56 763 раненых за 2001–2017 гг. [23] и 2985 погибших за 2003–2014 гг. [37].

Radford B.J., et al. (2023) провели моделирование возможных потерь сторон в ходе СВО на 23.02.2023 г. По их расчетам, ожидаемые потери российских военнослужащих в 76 687 чел. (95 % доверительный интервал: 38 670–139 772) превысили потери украинских 17 223 (6219–39 105), что составило отношение 5,53 к 1 (1,6 : 1–14,5 : 1); соответственно, отношение числа жертв к числу погибших — 2,9 : 1 и 4,9 : 1 [38].

Из всех получивших ранения от 3,1 до 16,6 % погибли на поле боя до оказания первой помощи или поступления на этапы эвакуации, а госпитальная летальность оценивается в 4,3–5,9 % от всего количества получивших ранения и 2,4 % от всех погибших. Таким образом, основная летальность на войне приходится на поле боя, что подтверждает правильность выделения категории потенциально спасаемых раненых и поиск путей для сохранения им жизни. В 68 % случаев смертельными становятся минно-взрывные травмы и только в 32 % — огнестрельные. При этом в первые 24 ч погибает 54 % от всех умерших, 38 % — до 30-х сут. 68 % смертей приходится на полевые медицинские организации. Жизнеугрожающими являются кровотечения и ранения головы, 78 % летальных исходов у этих категорий пострадавших приходится на 1-й ч пребывания в лечебном учреждении. При этом у 65 % из них ранения головы и шеи были смертельными. Самое примечательное, что внедрение тактики контроля повреждений

\* <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare> (дата обращения 01.05.2024 г.).

повышает долю смертей от ранений в голову с 57 до 73 %. Это является дополнительным подтверждением тяжести нейрохирургических ранений и необходимости использования бронешлемов. Летальность в целом составляет от 8,6 до 44,3 %. Повреждения кровеносных сосудов занимают 12 % всех ран, 50–95 % из них связаны с повреждением артерий конечностей, 10–15 % всех смертей на поле боя происходят из-за кровотечения из сосудов конечностей. Согласно многофакторному анализу, серьезные повреждения артерий и легких имели максимальную летальность (16,44 и 9,61 % соответственно). Показано, что с течением конфликта и внедрением адаптированных подходов к оказанию первой помощи и медицинской помощи летальность сокращается с 20,4 до 8,6 %, а, например, при выборке раненых в грудь — с 44,3 до 17,3 %, этому в большой степени способствует своевременная остановка внутригрудного кровотечения [2, 14, 22, 28, 30, 31, 34, 35, 37, 39–42].

Широкое использование жгутов, переливания крови и быстрая догоспитальная транспортировка приводят к сокращению общей смертности на 44,2 % [4, 22, 40].

После Второй мировой войны в армии США жгуты часто использовались не по показаниям и длительно, что привело к отказу от их использования и утрате соответствующих компетенций. Конфликты в Ираке и Афганистане заставили переосмыслить использование жгутов и заново начать обучение их использованию и фактическое применение. Однако ретроспективно также ясно, что они применяются при относительно незначительных ранах: до 49 % (75 %) военных и 53 % гражданских жгутов для конечностей могли не понадобиться, а по текущим данным ВСУ только у 24,6 % раненых жгуты наложены по показаниям. Жгут должен быть при возможности максимально быстро подвергаться конверсии [22, 40, 43, 44]. Обычные жгуты для конечностей не останавливают кровотечение при повреждении подвздошной или общей бедренной артерии. Остановка такого кровотечения особенно сложна и требует использования специально разработанных жгутов, которых, например, в армии США на 2018 г. было одобрено 4 типа [45, 46].

J.T. Howard, et al. (2019) провели моделирование количества безвозвратных потерь и показали, что отсутствие учета опыта медицинского обеспечения текущего вооруженного конфликта повышает их количество. Более поздние этапы каждого конфликта в целом определяются более широким внедрением стандартов оказания помощи пострадавшим. Так, в Афганистане к 2017 г. фактическая летальность снизилась до 8,6 % при расчетной 15,6 %, в Ираке — до 10,1 и 16,3 % соответственно. 23,8 % выжили за счет переливания крови, 12,9 % — адекватного использования жгута, 7,5 % — скорости эвакуации [22].

M. Martin, et al. (2009) провели анализ летальности на госпитальном этапе. С примерно одинаковой частотой пациенты погибали на этапе оперативного вмешательства (38 %), интенсивной терапии (35 %) или реанимации (31 %). В 49 % летальных исходов определены возможности для их

предотвращения, и в основном они связаны с остановкой кровотечения на этапах транспортировки или интенсивной терапии. При этом причинами более чем в 60 % случаев являются с практически одинаковой частотой как системные ошибки, так и ошибки конкретного человека [35].

Переливание крови выполнялось в военно-медицинских учреждениях США (начиная с первого) в боевых условиях (2002–2020) у 11 746 раненых. Точно сопоставить цифры сложно, но по совокупным данным можно предположить, что процедура выполнялась каждому 4–5-му раненому (по данным [22] — 4,4–6,5 %). 84,7 % пострадавших были с проникающими ранениями, средний показатель тяжести травмы составил 17 баллов. 783 (6,7 %) пациента умерли в первые 24 ч. В среднем перелито 8 препаратов крови: эритроциты (50,2 %), плазма (41,1 %), тромбоциты (5,5 %) и цельная кровь (3,2 %). Среди 10 пациентов, получивших наибольшее количество единиц препарата крови (от 164 до 290 единиц), 7 дожили до 24 ч. Максимальное количество общего количества препаратов крови, перелитое выжившему пациенту, составило 276 единиц. Из 58 пациентов, получивших более 100 единиц препарата крови, 20,7 % умерли через 24 ч [29]. При этом корреляции между госпитальной смертностью и временем хранения перелитых эритроцитов нет [47].

**Санитарные потери.** В современных конфликтах большее количество раненых в критическом состоянии (14,1–16,4 %) получает хирургическую помощь, что увеличивает выживаемость и требует улучшения оказания помощи на догоспитальном и госпитальном этапах [21, 25].

Переход к механизму ранений преимущественно взрывного характера сопровождался изменением их характера в сторону сложных множественных травм, затрагивающих более одной области тела. Минно-взрывные травмы встречались в 61,4–83,5 % случаев, огнестрельные — в 12,3–22,1 %. При этом травмы головы встречаются в 20,9–59,0 % случаев; конечностей — в 45,7 %, в т. ч. травматические ампутации — 7,7–11,8 %; таза — в 14,0 %; груди — в 12,3–16,0 %; позвоночника — в 11,4 %; магистральных сосудов — в 9,1 % случаев. Редко упоминаемыми и мало описанными являются колоректальные ранения (до 15 %) и ранения наружных половых органов (до 5 %). В течение первого часа с момента получения ранения на первый этап оказания медицинской помощи доставлено 17,5–76,3 % раненых [18, 21, 25, 29, 30, 47–50].

Продолжающаяся СВО на Украине создает уникальные проблемы оказания догоспитальной медицинской помощи раненым комбатантам и гражданским лицам противоборствующей стороны. Выявленные пробелы включают обезболивание, отсутствие рекомендаций по назначению антибиотиков, неадекватное обследование и сортировку пациентов, наличие средств реанимации, трансфузиологии и контроля повреждений, сложные методы транспортной иммобилизации и проблемы с клиническими рекомендациями украинских и зарубежных участников. Основными направлениями улучшения догоспитальной помощи,

эвакуации пострадавших и медицинской помощи на Украине (со стороны ВСУ) определены широкое использование эмпирического обезболивания, целенаправленное назначение антибиотиков, усовершенствование методики оценки состояния тяжести раненых и их медицинской сортировки, использования трансфузий и более совершенных методов транспортной иммобилизации. Эти рекомендации послужат отправной точкой для улучшения догоспитальной помощи на Украине с потенциалом для других организаций, действующих в аналогичных зонах конфликта [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным фактором оказания медицинской помощи в вооруженном конфликте, превышающим значение материально-технического обеспечения, является готовность медицинского персонала. Так, даже профессиональные сотрудники медицинских служб вооруженных сил проходят три этапа профессионального (вос)становления — ранний, адаптации и готовности, в течение которых происходит восстановление или наработка навыков. При этом проведение занятий по особенностям деятельности на войне и внедрение единых подходов к лечению (издание рекомендаций и указаний) являются обязательными.

Действие на территории с враждебным населением и/или при отсутствии собственных или союзных медицинских организаций, а также необходимости оказания помощи местному гражданскому населению является плохо прогнозируемым и моделируемым фактором, существенно ограничивающим планирование и организацию медицинского обеспечения.

Возможность эвакуации на этап оказания медицинской помощи и авиамедицинская эвакуация с удаленного

театра военных действий в штатные медицинские организации является приоритетным фактором, снижающим частоту безвозвратных потерь.

Вторым по значимости фактором снижения летальности является адекватный гемостаз, прежде всего за счет использования жгутов на догоспитальном этапе и при оперативных вмешательствах на госпитальном этапе.

Существенными по частоте, и особенно по социальной значимости, являются повреждения конечностей.

Использование средств индивидуальной бронезащиты головы и туловища позволит снизить частоту торакoабдоминальных и черепно-мозговых травм, входящих в первую тройку причин смертности раненых в современных вооруженных конфликтах.

В странах НАТО не существует единых подходов в отношении принципов приближения помощи к раненому или его доставки на этап эвакуации.

Нужно отметить, что медицинская служба Вооруженных сил Российской Федерации в ходе гибридных войн сталкивается с аналогичными проблемами и имеет сходные дискуссионные вопросы, которые ждут своего решения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khorram-Manesh A., Burkle F.M.Jr. Civilian population victimization: a systematic review comparing humanitarian and health outcomes in conventional and hybrid warfare // *Disaster medicine and public health preparedness*. 2022. Vol. 17. Art. e192. doi: 10.1017/dmp.2022.96
2. Witzhausen M., Brill S., Schmidt R., et al. Aktuelle Mortalität von Kriegsverletzungen — eine narrative Übersichtsarbeit // *Chirurgie*. 2024. Vol. 95. P. 546–554. doi: 10.1007/s00104-024-02081-2
3. Bricknell M., Lin C.Y., Bailey Z. Non-combatant status of military medicine and contemporary warfare: old issues or new problems? // *BMJ Mil. Health*. 2024. Vol. 170, N 2. P. 97–98. doi: 10.1136/military-2022-002161
4. Gauss T., de Jongh M., Maegle M., Cole E., Bouzat P. Trauma systems in high socioeconomic index countries in 2050 // *Critical Care*. 2024. Vol. 28, N 1. Art. 84. doi: 10.1186/s13054-024-04863-w
5. Tallach R., Einav S., Brohi K., et al. Learning from terrorist mass casualty incidents: a global survey // *Br. J. Anaesth.* 2022. Vol. 128, N 2. P. e168–e179. doi: 10.1016/j.bja.2021.10.003
6. Lawry L.L., Korona-Bailey J., Juman L., et al. A qualitative assessment of Ukraine's trauma system during the Russian conflict: experiences of volunteer healthcare providers // *Confl. Health*. 2024. Vol. 18, N 1. Art. 10. doi: 10.1186/s13031-024-00570-z
7. GBD2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10341. P. 2129–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00532-3
8. GBD2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10258. P. 1250–1284. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30750-9
9. Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995–2050 // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N 10187. P. 2233–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30841-4
10. Baker J.B., Keenan S., Duquette-Frame T.A., et al. Analysis of the U.S. military trauma system in accordance with doctrinal levels of warfare // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 5–6. P. 1098–1105. doi: 10.1093/milmed/usad053

11. Holm E., Cook J., Porter K., et al. A quantitative and qualitative literature analysis of the orthopedic surgeons' experience: reflecting on 20 years in the global war on terror // *Mil. Med.* 2023. Vol. 188, N 9–10. P. 2924–2931. doi: 10.1093/milmed/usac219
12. Cannon J.W., Gross K.R., Rasmussen T.E. Combating the peacetime effect in military medicine // *JAMA Surg.* 2021. Vol. 156, N 1. P. 5–6. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1930
13. Anagnostou E., Michas A., Giannou C. Practicing military medicine in truly austere environments: what to expect, how to prepare, when to improvise // *Mil. Med.* 2020. Vol. 185, N 5–6. P. e656–e661. doi: 10.1093/milmed/usz467
14. Antebi B., Benov A., Mann-Salinas E.A., et al. Analysis of injury patterns and roles of care in US and Israel militaries during recent conflicts: Two are better than one // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016. Vol. 81, N 5 (Suppl. 2). P. S87–S94. doi: 10.1097/TA.0000000000001252
15. Cai Y.L., Ju J.T., Liu W.B., Zhang J. Military trauma and surgical procedures in conflict area: a review for the utilization of forward surgical team // *Mil. Med.* 2018. Vol. 183, N 3–4. P. e97–e106. doi: 10.1093/milmed/usx048
16. Cant M.R., Naumann D.N., Swain C., et al. Acquisition and retention of military surgical competencies: a survey of surgeons' experiences in the UK Defence Medical Services // *BMJ Mil. Health.* 2024. Vol. 170, N 2. P. 117–122. doi: 10.1136/bmjrmilitary-2022-002112
17. Hall A., Olsen C., Dribben W., Glaser J., Hanson M. Aeromedical evacuation, the expeditionary medicine learning curve, and the peacetime effect // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 3–4. P. e843–e847. doi: 10.1093/milmed/usad353
18. Richards C.R.N., Joel C., Dickens J.F. Review of a Role 2 in Afghanistan: understanding the data on medical and surgical volumes in a deployed setting // *Mil. Med.* 2021. Vol. 186, N 5–6. P. e599–e605. doi: 10.1093/milmed/usaa472
19. Chiniard T., Boutonnet M., Duron S., et al. Profile of injuries in recent warfare // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2023. Vol. 95, N 2S. P. S79–S87. doi: 10.1097/TA.0000000000004034
20. MacGregor A.J., Zouris J.M., Dougherty A.L., Dye J.L. The Psychological Consequences of Combat Injury Among U.S. Navy Health Care Personnel // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 3–4. P. 742–747. doi: 10.1093/milmed/usac298
21. Regalbuto E., Stone A., Taylor J., Shiao D., Wilson R. Understanding the strengths and limitations of current methods for surveying partner nation medical facilities // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 3–4. P. e835–e842. doi: 10.1093/milmed/usad362
22. Howard J.T., Kotwal R.S., Stern C.A., et al. Use of combat casualty care data to assess the US military trauma system during the Afghanistan and Iraq conflicts, 2001–2017 // *JAMA Surg.* 2019. Vol. 154, N 7. P. 600–608. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0151
23. Haverkamp FJC, Van Dongen TTCF, Edwards MJR, et al. European military surgical teams in combat theater: A survey study on deployment preparation and experience // *Injury.* 2024. Vol. 55, N 5. Art. 111320. doi: 10.1016/j.injury.2024.111320
24. Baker M.S., Baker J.B., Burkle F.M. Arming hospital ships of the future: hybrid wars require a major change // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 1–2. P. e110–e118. doi: 10.1093/milmed/usad118
25. Alnahhas H., Mishori R., Heisler M. Hospitals and healthcare workers must be protected from the waging of war // *BMJ.* 2022. Vol. 376. Art. o764. doi: 10.1136/bmj.o764
26. MacGregor A.J., Zouris J.M., Dougherty A.L., Dye J.L. The psychological consequences of combat injury among U.S. navy health care personnel // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 3–4. P. 742–747. doi: 10.1093/milmed/usac298
27. Ünlü A., Cetinkaya R.A., Ege T., et al. Role 2 military hospitals: results of a new trauma care concept on 170 casualties // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2015. Vol. 41, N 2. P. 149–155. doi: 10.1007/s00068-014-0472-x
28. Kotwal R.S., Scott L.L.F., Janak J.C., et al. The effect of prehospital transport time, injury severity, and blood transfusion on survival of US military casualties in Iraq // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 85, N 1S, Suppl. 2. P. S112–S121. doi: 10.1097/TA.0000000000001798
29. Gurney J.M., Staudt A.M., Holcomb J.B., et al. Finding the bleeding edge: 24-hour mortality by unit of blood product transfused in combat casualties from 2002–2020 // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2023. Vol. 95, N 5. P. 635–641. doi: 10.1097/TA.0000000000004028
30. Chen J., Tsur A.M., Nadler R., et al. Ten-year reduction in thoracic injury-related mortality among Israel Defense Forces soldiers // *BMJ Mil. Health.* 2023. Vol. 169, N 6. P. 510–516. doi: 10.1136/bmjrmilitary-2021-001986
31. Parker P., Johnston A.M., Mountain A., et al. Battlefield REBOA: aces high or journey's end? // *BMJ Mil. Health.* 2023. Vol. 169, N 6. P. 482–484. doi: 10.1136/bmjrmilitary-2021-002054
32. Parker W., Despaigne R.W., Bailey J., et al. Military experience in the management of pelvic fractures from OIF/OEF // *BMJ Mil. Health.* 2023. Vol. 169, N 2. P. 108–111. doi: 10.1136/bmjrmilitary-2020-001469
33. de Carbonnières A., Moritz C., Destan C., et al. A decade in the battlefield (2004–2014): A French military perspective on the high mortality associated with non-exclusively orthopedic or brain combat injuries // *Injury.* 2020. Vol. 51, N 9. P. 2046–2050. doi: 10.1016/j.injury.2020.04.035
34. Kotwal R.S., Staudt A.M., Mazuchowski E.L., et al. A US military role 2 forward surgical team database study of combat mortality in Afghanistan // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 85, N 3. P. 603–612. doi: 10.1097/TA.0000000000001997
35. Martin M., Oh J., Currier H., et al. An analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital // *J. Trauma.* 2009. Vol. 66, N 4S. P. S51–S60. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d86ad
36. Eastridge B.J., Mabry R.L., Seguin P., et al. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73, N 6, Suppl. 5. P. S431–S437. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcd
37. Keene D.D., Penn-Barwell J.G., Wood P.R., et al. Died of wounds: a mortality review // *J. R. Army Med. Corps.* 2016. Vol. 162, N 5. P. 355–360. doi: 10.1136/jramc-2015-000490
38. Radford B.J., Dai Y., Stoehr N., et al. Estimating conflict losses and reporting biases // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2023. Vol. 120, N 34. Art. e2307372120. doi: 10.1073/pnas.2307372120
39. Quinn J., Panasenkov S.I., Leshchenko Ya., et al. Prehospital lessons from the war in Ukraine: damage control resuscitation and surgery experiences from point of injury to role 2 // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 1–2. P. 17–29. doi: 10.1093/milmed/usad253
40. Yatsun V. Application of hemostatic tourniquet on wounded extremities in modern "trench" warfare: the view of a vascular surgeon // *Mil. Med.* 2024. Vol. 189, N 1–2. P. 332–336. doi: 10.1093/milmed/usac208
41. Stewart I.J., Poltavskiy E., Howard J.T., et al. The enduring health consequences of combat trauma: a legacy of chronic disease // *J. Gen. Intern. Med.* 2021. Vol. 36, N 3. P. 713–721. doi: 10.1007/s11606-020-06195-1
42. Langan N.R., Eckert M., Martin M.J. Changing patterns of in-hospital deaths following implementation of damage control resuscitation practices in US forward military treatment facilities // *JAMA Surg.* 2014. Vol. 149, N 9. P. 904–912. doi: 10.1001/jamasurg.2014.940
43. Stevens R.A., Baker M.S., Zubach O.B., Samotowka M. Misuse of tourniquets in Ukraine may be costing more lives and limbs than they save // *Mil. Med.* 2024:usad503. doi: 10.1093/milmed/usad503. Online ahead of print.



44. Holcomb J.B., Dorlac W.C., Drew B.G., et al. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2023. Vol. 95, N 6. P. e54–e60. doi: 10.1097/TA.0000000000004134
45. Kaymak Ş., Ünlü A., Şenocak R., et al. Results of combat medic junctional tourniquet training: a prospective, single-blind, randomized, cross-over study // *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* 2024. Vol. 30, N 1. P. 20–26. doi: 10.14744/tjtes.2023.13263
46. Flecha I., Naylor J.F., Schauer S.G. et al. Combat lifesaver-trained, first-responder application of junctional tourniquets: a prospective, randomized, crossover trial // *Mil. Med Res.* 2018. Vol. 5, N 1. Art. 31. doi: 10.1186/s40779-018-0178-1
47. Saadah N.H., Wood E.M., Bailey M.J., et al. Age of red blood cells is not associated with in-hospital mortality in massively transfused patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021. Vol. 91, N 2. P. 279–286. doi: 10.1097/TA.0000000000003192

## REFERENCES

1. Khorram-Manesh A, Burkle FM Jr. Civilian population victimization: a systematic review comparing humanitarian and health outcomes in conventional and hybrid warfare. *Disaster medicine and public health preparedness.* 2022;17:e192. doi: 10.1017/dmp.2022.96
2. Witzenhausen M, Brill S, Schmidt R, et al. Aktuelle Mortalität von Kriegsverletzungen — eine narrative Übersichtsarbeit. *Chirurgie.* 2024;95:546–554. (In German) doi: 10.1007/s00104-024-02081-2
3. Bricknell M, Lin CY, Bailey Z. Non-combatant status of military medicine and contemporary warfare: old issues or new problems? *BMJ Mil Health.* 2024;170(2):97–98. doi: 10.1136/military-2022-002161
4. Gauss T, de Jongh M, Maegele M, Cole E, Bouzat P. Trauma systems in high socioeconomic index countries in 2050. *Critical Care.* 2024;28(1):84. doi: 10.1186/s13054-024-04863-w
5. Tallach R, Einav S, Brohi K, et al. Learning from terrorist mass casualty incidents: a global survey. *Br J Anaesth.* 2022;128(2):e168–e179. doi: 10.1016/j.bja.2021.10.003
6. Lawry LL, Korona-Bailey J, Juman L, et al. A qualitative assessment of Ukraine's trauma system during the Russian conflict: experiences of volunteer healthcare providers. *Confl Health.* 2024;18(1):10. doi: 10.1186/s13031-024-00570-z
7. GBD2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022;399(10341):2129–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00532-3
8. GBD2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1250–1284. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30750-9
9. Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995–2050. *Lancet.* 2019;393(10187):2233–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30841-4
10. Baker JB, Keenan S, Duquette-Frame TA, et al. Analysis of the U.S. military trauma system in accordance with doctrinal levels of warfare. *Mil Med.* 2024;189(5–6):1098–1105. doi: 10.1093/milmed/usad053
11. Holm E, Cook J, Porter K, et al. A quantitative and qualitative literature analysis of the orthopedic surgeons' experience: reflecting on 20 years in the global war on terror. *Mil Med.* 2023;188(9–10):2924–2931. doi: 10.1093/milmed/usac219
12. Cannon JW, Gross KR, Rasmussen TE. Combating the peacetime effect in military medicine. *JAMA Surg.* 2021;156(1):5–6. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1930
13. Anagnostou E, Michas A, Giannou C. Practicing military medicine in truly austere environments: what to expect, how to prepare, when to improvise. *Mil Med.* 2020;185(5–6):e656–e661. doi: 10.1093/milmed/usz467
14. Antebi B, Benov A, Mann-Salinas EA, et al. Analysis of injury patterns and roles of care in US and Israel militaries during recent conflicts: Two are better than one. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(5 Suppl 2):S87–S94. doi: 10.1097/TA.0000000000001252
15. Cai YL, Ju JT, Liu WB, Zhang J. Military trauma and surgical procedures in conflict area: a review for the utilization of forward surgical team. *Mil Med.* 2018;183(3–4):e97–e106. doi: 10.1093/milmed/usx048
16. Cant MR, Naumann DN, Swain C, et al. Acquisition and retention of military surgical competencies: a survey of surgeons' experiences in the UK Defence Medical Services. *BMJ Mil Health.* 2024;170(2):117–122. doi: 10.1136/bmjrmilitary-2022-002112
17. Hall A, Olsen C, Dribben W, Glaser J, Hanson M. Aero-medical evacuation, the expeditionary medicine learning curve, and the peacetime effect. *Mil Med.* 2024;189(3–4):e843–e847. doi: 10.1093/milmed/usad353
18. Richards CRN, Joel C, Dickens JF. Review of a Role 2 in Afghanistan: understanding the data on medical and surgical volumes in a deployed setting. *Mil Med.* 2021;186(5–6):e599–e605. doi: 10.1093/milmed/usaa472
19. Chiniard T, Boutonnet M, Duron S, et al. Profile of injuries in recent warfare. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(2S):S79–S87. doi: 10.1097/TA.0000000000004034
20. MacGregor AJ, Zouris JM, Dougherty AL, Dye JL. The Psychological Consequences of Combat Injury Among U.S. Navy Health Care Personnel. *Mil Med.* 2024;189(3–4):742–747. doi: 10.1093/milmed/usac298
21. Regalbutto E, Stone A, Taylor J, Shiau D, Wilson R. Understanding the strengths and limitations of current methods for surveying partner nation medical facilities. *Mil Med.* 2024;189(3–4):e835–e842. doi: 10.1093/milmed/usad362
22. Howard JT, Kotwal RS, Stern CA, et al. Use of combat casualty care data to assess the US military trauma system during the Afghanistan and Iraq conflicts, 2001–2017. *JAMA Surg.* 2019;154(7):600–608. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0151
23. Haverkamp F.J.C., Van Dongen T.T.C.F., Edwards M.J.R., et al. European military surgical teams in combat theater: A survey study on



deployment preparation and experience. *Injury*. 2024;55(5):111320. doi: 10.1016/j.injury.2024.111320

24. Baker MS, Baker JB, Burkle FM. Arming hospital ships of the future: hybrid wars require a major change. *Mil Med*. 2024;189(1–2): e110–e118. doi: 10.1093/milmed/usad118

25. Alnahhas H, Mishori R, Heisler M. Hospitals and healthcare workers must be protected from the waging of war. *BMJ*. 2022;376: o764. doi: 10.1136/bmj.o764

26. MacGregor AJ, Zouris JM, Dougherty AL, Dye JL. The psychological consequences of combat injury among U.S. navy health care personnel. *Mil Med*. 2024;189(3–4):742–747. doi: 10.1093/milmed/usac298

27. Ünlü A, Cetinkaya RA, Ege T, et al. Role 2 military hospitals: results of a new trauma care concept on 170 casualties. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015;41(2):149–155. doi: 10.1007/s00068-014-0472-x

28. Kotwal RS, Scott LLF, Janak JC, et al. The effect of prehospital transport time, injury severity, and blood transfusion on survival of US military casualties in Iraq. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(1S Suppl 2):S112–S121. doi: 10.1097/TA.0000000000001798

29. Gurney JM, Staudt AM, Holcomb JB, et al. Finding the bleeding edge: 24-hour mortality by unit of blood product transfused in combat casualties from 2002–2020. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(5):635–641. doi: 10.1097/TA.0000000000004028

30. Chen J, Tsur AM, Nadler R, et al. Ten-year reduction in thoracic injury-related mortality among Israel Defense Forces soldiers. *BMJ Mil Health*. 2023;169(6):510–516. doi: 10.1136/bmj.military-2021-001986

31. Parker P, Johnston AM, Mountain A, et al. Battlefield REBOA: aces high or journey's end? *BMJ Mil Health*. 2023;169(6):482–484. doi: 10.1136/bmj.military-2021-002054

32. Parker W, Despain RW, Bailey J, et al. Military experience in the management of pelvic fractures from OIF/OEF. *BMJ Mil Health*. 2023;169(2):108–111. doi: 10.1136/bmj.military-2020-001469

33. de Carbonnières A, Moritz C, Destan C, et al. A decade in the battlefield (2004–2014): A French military perspective on the high mortality associated with non-exclusively orthopedic or brain combat injuries. *Injury*. 2020;51(9):2046–2050. doi: 10.1016/j.injury.2020.04.035

34. Kotwal RS, Staudt AM, Mazuchowski EL, et al. A US military Role 2 forward surgical team database study of combat mortality in Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(3):603–612. doi: 10.1097/TA.0000000000001997

35. Martin M, Oh J, Currier H, et al. An analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital. *J Trauma*. 2009;66(4S): S51–S60. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d86ad

36. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, et al. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6 Suppl 5):S431–S437. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcc

37. Keene DD, Penn-Barwell JG, Wood PR, et al. Died of wounds: a mortality review. *J R Army Med Corps*. 2016;162(5):355–360. doi: 10.1136/jramc-2015-000490

38. Radford BJ, Dai Y, Stoehr N, et al. Estimating conflict losses and reporting biases. *Proceedings of the National Academy of Sci-*

*ences of the United States of America*. 2023;120(34):e2307372120. doi: 10.1073/pnas.2307372120

39. Quinn J, Panasencko SI, Leshchenko Ya, et al. Prehospital lessons from the war in Ukraine: damage control resuscitation and surgery experiences from point of injury to role 2. *Mil Med*. 2024;189(1–2): 17–29. doi: 10.1093/milmed/usad253

40. Yatsun V. Application of hemostatic tourniquet on wounded extremities in modern “trench” warfare: the view of a vascular surgeon. *Mil Med*. 2024;189(Nº 1–2):332–336. doi: 10.1093/milmed/usac208

41. Stewart IJ, Poltavskiy E, Howard JT, et al. The enduring health consequences of combat trauma: a legacy of chronic disease. *J Gen Intern Med*. 2021;36(3):713–721. doi: 10.1007/s11606-020-06195-1

42. Langan NR, Eckert M, Martin MJ. Changing patterns of in-hospital deaths following implementation of damage control resuscitation practices in US forward military treatment facilities. *JAMA Surg*. 2014;149(9):904–912. doi: 10.1001/jamasurg.2014.940

43. Stevens RA, Baker MS, Zubach OB, Samotowka M. Misuse of tourniquets in Ukraine may be costing more lives and limbs than they save. *Mil Med*. 2024: usad503. doi: 10.1093/milmed/usad503. Online ahead of print.

44. Holcomb JB, Dorlac WC, Drew BG, et al. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(6):e54–e60. doi: 10.1097/TA.0000000000004134

45. Kaymak Ş, Ünlü A, Şenocak R, et al. Results of combat medic junctional tourniquet training: a prospective, single-blind, randomized, cross-over study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2024;30(1):20–26. doi: 10.14744/tjtes.2023.13263

46. Flecha I, Naylor JF, Schauer SG et al. Combat lifesaver-trained, first-responder application of junctional tourniquets: a prospective, randomized, crossover trial. *Mil Med Res*. 2018;5(1):31. doi: 10.1186/s40779-018-0178-1

47. Saadah NH, Wood EM, Bailey MJ, et al. Age of red blood cells is not associated with in-hospital mortality in massively transfused patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;91(2):279–286. doi: 10.1097/TA.0000000000003192

48. Dilday J, Owattanapanich N, Benjamin ER, et al. Operative management and outcomes of colorectal injuries after gunshot wounds in the deployed military setting versus civilian trauma centers. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(2S Suppl 1):S60–S65. doi: 10.1097/TA.0000000000004016

49. Goldman C, Shaw N, du Plessis D, et al. Gunshot wounds to the penis and scrotum: a narrative review of management in civilian and military settings. *Transl Androl Urol*. 2021;10(6):2596–2608. doi: 10.21037/tau-20-1175

50. Glasgow SC, Steele SR, Duncan JE, Rasmussen TE. Epidemiology of modern battlefield colorectal trauma: a review of 977 coalition casualties. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6 Suppl 5):S503–S538. doi: 10.1097/TA.0b013e3182754759

## ОБ АВТОРАХ

\***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 5437-3457; ORCID: 0000-0001-8408-5301; e-mail vmeda-nio@mil.ru

**Евгений Викторович Ивченко**, докт. мед. наук профессор; eLibrary SPIN: 5228-1527; ORCID: 0000-0001-5582-1111

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Dmitrii V. Ovchinnikov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 5437-3457; ORCID: 0000-0001-8408-5301; e-mail vmeda-nio@mil.ru

**Evgeniy V. Ivchenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 5228-1527; ORCID: 0000-0001-5582-1111

УДК [614.88 + 616-083.98]: 355-057.632  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

# Актуальные аспекты организации оказания первой помощи военнослужащим стран блока НАТО (на примере армии бундесвера)

В.А. Горичный<sup>1, 2</sup>, Н.С. Шуленин<sup>1, 2</sup>, К.П. Головкин<sup>1, 3</sup>, А.В. Денисов<sup>1</sup>, А.А. Винский<sup>1</sup>, А.А. Колесник<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель исследования:** анализ литературных данных, посвященных изучению особенностей существующей системы оказания первой помощи раненым и пострадавшим в армиях стран НАТО, в том числе в аспекте организации процесса обучения военнослужащих.

**Материалы и методы.** Методология исследования включала анализ научных публикаций, выбранных из отечественных и зарубежных баз данных, таких как e-Library и PubMed. Применялись методы контент-анализа, синтеза, метод исторического сопоставления, библиографический метод исследования.

**Результаты и обсуждение.** В исследовании рассмотрены наиболее актуальные вопросы организации оказания первой помощи военнослужащим в странах блока НАТО (на примере армии бундесвера). Установлено, что система оказания первой помощи раненым и пострадавшим основана на принципах тактической медицины, включающих владение военнослужащими алгоритмами оказания помощи в «красной» и «желтой» зонах ведения боевых действий, а также способами эвакуации на этап оказания медицинской помощи. Подчеркивается, что для быстрого и эффективного проведения мероприятий само- и взаимопомощи на поле боя военнослужащие стран НАТО имеют соответствующую подготовку по применению штатного индивидуального комплекта первой помощи. Показано, что в армии бундесвера успешно внедрена программа обучения, состоящая из двух последовательных и логически связанных курсов медицинской подготовки: начального цикла подготовки (курс «А») и курса специальной медицинской подготовки (курс «В»). К оказанию первой помощи в условиях боевых действий и чрезвычайных ситуаций допускаются только военнослужащие, успешно завершившие оба обучающих курса.

**Заключение.** Выявлено, что в рамках начальной военной подготовки обучающиеся осваивают комплекс мероприятий поэтапного оказания первой помощи раненым и пострадавшим в соответствии со схемой «С–А–В–С–D–E». Последующий курс специальной медицинской подготовки направлен на обучение военнослужащих неотложным реанимационным мероприятиям в условиях, максимально приближенных к боевым.

**Ключевые слова:** бундесвер; военнослужащие; зона боевых действий; медицинская подготовка; медицинская служба; НАТО; обучение; первая помощь; тактическая медицина; эвакуация.

## Как цитировать

Горичный В.А., Шуленин Н.С., Головкин К.П., Денисов А.В., Винский А.А., Колесник А.А. Актуальные аспекты организации оказания первой помощи военнослужащим стран блока НАТО (на примере армии бундесвера) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 341–350. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

# Current aspects of the organization of first aid to military personnel of the NATO bloc (using the example of the Bundeswehr army)

Victor A. Gorichny<sup>1, 2</sup>, Nikolai S. Shulenin<sup>1, 2</sup>, Konstantin P. Golovko<sup>1, 3</sup>, Alexey V. Denisov<sup>1</sup>, Alexander A. Vinskiy<sup>1</sup>, Akim A. Kolesnik<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The study examines the most pressing issues of the organization of first aid to military personnel in the countries of the NATO bloc (using the example of the Bundeswehr army). It has been established that the system of first aid to the wounded and injured is based on the principles of “tactical medicine”, including the possession by military personnel of algorithms for providing assistance in the “red” and “yellow” combat zones, as well as methods of evacuation to the stage of medical care. It is emphasized that in order to quickly and effectively carry out self- and mutual assistance activities on the battlefield, NATO military personnel have appropriate training in the use of a standard individual first aid kit. It is shown that the Bundeswehr army has successfully implemented a training program consisting of two consecutive and logically related medical training courses: an initial training cycle (course “A”) and a special medical training course (course “B”). Only military personnel who have successfully completed both training courses are allowed to provide first aid in combat and emergency situations. It was revealed that within the framework of initial military training, students master a set of measures for phased first aid to the wounded and injured in accordance with the “C–A–B–C–D–E” scheme. The subsequent course of special medical training is aimed at training military personnel in emergency resuscitation measures in conditions as close as possible to combat.

The purpose of the study was to analyze the literature data devoted to the study of the peculiarities of the existing system of first aid to the wounded and injured in the armies of NATO countries, including in the aspect of the organization of the training process for servicemen. The research methodology included the analysis of scientific publications selected from domestic and foreign databases, such as e-Library and PubMed.

The methods of content analysis, synthesis, method of historical comparison, and bibliographic research method were used.

**Keywords:** Bundeswehr; combat zone; evacuation; first aid; medical service; medical training; military personnel; NATO; tactical medicine; training.

## To cite this article

Gorichny VA, Shulenin NS, Golovko KP, Denisov AV, Vinskiy AA, Kolesnik AA. Current aspects of the organization of first aid to military personnel of the NATO bloc (using the example of the Bundeswehr army). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):341–350. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

Received: 24.01.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

# 北约集团军事人员急救组织的当前方面 (以德国联邦国防军为例)

Victor A. Gorichny<sup>1, 2</sup>, Nikolai S. Shulenin<sup>1, 2</sup>, Konstantin P. Golovko<sup>1, 3</sup>, Alexey V. Denisov<sup>1</sup>,  
Alexander A. Vinskiy<sup>1</sup>, Akim A. Kolesnik<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**研究目的。**分析专门研究北约国家军队现有伤员急救系统特点的文献资料，包括军人培训过程组织方面的资料。

**材料与方法。**研究方法包括分析从e-Library和 PubMed 等国内外数据库中选取的科学出版物。采用了内容分析法、综合法、历史比较法和书目研究法。

**结果与讨论。**本研究探讨了北约集团国家（以联邦国防军为例）为军人提供急救的组织工作中热点问题。研究表明，伤员急救系统以战术医学原则为基础，包括军人在作战行动的“红区”和“黄区”拥有的救护算法及后送至医疗救护阶段的途径。需要强调的是，为了在战场上迅速有效地实施自救和互救措施，北约军人必须接受使用标准个人急救包的相关培训。结果显示，德国联邦国防军成功实施了一项培训计划，包括两个相互衔接的医疗培训课程：初级培训课程（课程“A”）和特殊医疗培训课程（课程“B”）。只有成功完成这两个培训课程的士兵才能在战斗和紧急情况下实施急救。

**结论。**据透露，在初始军事训练的框架内，受训人员掌握了“C-A-B-C-D-E”急救方案中的分步骤措施。随后的特殊医疗培训课程旨在教授军人在尽可能接近实战的条件下采取紧急抢救措施。

**关键词：**德国联邦国防军；军事人员；战区；医疗培训；医疗服务；北约；培训；急救；战术医疗；后送。

## To cite this article

Gorichny VA, Shulenin NS, Golovko KP, Denisov AV, Vinskiy AA, Kolesnik AA. 北约集团军事人员急救组织的当前方面（以德国联邦国防军为例）. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):341–350. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625948>

Received: 24.01.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Своевременное и качественное оказание первой помощи (ПП) имеет важнейшее значение для спасения жизни военнослужащих — наибольшая летальность среди раненых наблюдается именно в первые 30–60 мин после ранения. Устранение жизнеугрожающих последствий ранений и скорейшая тактическая эвакуация дают возможность сохранить жизнь и здоровье раненых и пострадавших [1].

Не менее остро данная проблема стоит и в мирное время. Рост числа техногенных катастроф и террористических актов диктует необходимость совершенствования мероприятий по ликвидации медико-санитарных последствий системы медицины катастроф.

В этой связи необходимо не только постоянно адаптировать подходы к оказанию ПП раненым и пострадавшим, но и улучшать качество и уровень соответствующей подготовки личного состава в соответствии с особенностями современных военных конфликтов [2].

Не вызывает сомнения, что совершенствование системы оказания помощи раненым и пострадавшим должно проводиться на основе глубокого анализа имеющегося отечественного и зарубежного опыта.

*Цель исследования* — изучение современного состояния системы оказания первой помощи раненым и пострадавшим в армиях стран НАТО. В задачи исследования входил анализ особенностей организации процесса оказания первой помощи на поле боя, а также процесса обучения военнослужащих навыкам ее оказания (на примере армии бундесвера).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования использовались научные публикации в материалах открытой печати, подобранные в соответствии с целью исследования, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных e-Library, PubMed. Применялись методы контент-анализа, синтеза, метод исторического сопоставления, библиографический метод исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Миссия медицинской службы Объединенных вооруженных сил Североатлантического блока изложена в руководящих нормативных документах:

- в указаниях Военного комитета МС 0326/3 — Принципы и политика медицинского обеспечения НАТО [3];
- в Руководстве НАТО по логистике (3-е изд. 1997 г., Брюссель) [4];
- в совместной публикации НАТО AJP-4.10 — Медицинская доктрина НАТО.

Не вызывает сомнений, что сохранение жизни раненого в значительной степени зависит от своевременности

и качества оказания ПП. Однако сложные тактические условия современных боевых действий приводят к тому, что оказание помощи раненым силами только медицинских специалистов и организация их своевременной медицинской эвакуации (МЭ) не всегда представляются возможными. В связи с этим существенно возрастает роль соответствующей подготовки всего личного состава боевых подразделений [5].

В ходе военной операции «Несокрушимая свобода», проводимой армией США в период с 2001 по 2014 г., выявлено, что примерно 90 % случаев летального исхода в боевых действиях происходили до поступления раненых в медицинские учреждения. Несмотря на то что большинство погибших имели несовместимые с жизнью повреждения, часть из них могла быть спасена при своевременном и качественном проведении мероприятий ПП. К данной категории потенциально спасаемых можно отнести раненых с кровотечением из ран конечностей, пневмотораксом и нарушением проходимости дыхательных путей [6–8].

Принципиально для современных вооруженных конфликтов можно выявить следующие основные типичные недостатки оказания ПП раненым и пострадавшим: транспортировка без наложения повязок; превышение максимально допустимого времени наложения кровоостанавливающего жгута (не указано время наложения); отсутствие адекватной транспортной иммобилизации; отсутствие адекватного обезболивания [9].

Анализируя опыт медицинского обеспечения боевых действий вооруженных сил НАТО в различных операциях, таких как «Буря в пустыне» (1991 г.), «Решительная сила» против Югославии (1999 г.), «Несгибаемая свобода» в Афганистане (2001 г.) и «Свобода Ирака» в Ираке (2003 г.), можно отметить целый ряд принципиальных изменений в тактике медицинской службы блока [10].

Вместо развертывания полевых госпиталей в передовой зоне основные усилия были сосредоточены на максимально быстрой эвакуации раненых в центральные (тыловые) военные госпитали. Большое внимание было уделено обучению военнослужащих оказанию ПП непосредственно в зоне ведения боевых действий. Это привело к необходимости разработки наиболее важных жизнеспасительных мероприятий, навыками выполнения которых должны обладать все военнослужащие независимо от их уровня подготовки и образования.

В контексте НАТО данное направление получило название «Тактическая медицинская помощь при боевых потерях» (Tactical Combat Casualty Care). Цель мероприятий тактической медицины (ТМ) — обеспечение поддержания жизненно важных функций пострадавшего до его эвакуации туда, где имеются все необходимые ресурсы для всесторонней медицинской помощи [11].

Стоит отметить, что в данном аспекте концепция ТМ, используемая в вооруженных силах стран НАТО, не имеет принципиальных противоречий с имеющейся системой



этапного оказания медицинской помощи и лечения с эвакуацией по назначению, принятой в Вооруженных силах Российской Федерации [12].

В настоящее время в армиях стран НАТО данная концепция постоянно оптимизируется, чтобы обеспечить большую гибкость и возможности для оказания ПП. Вместо формальной принадлежности к медицинской профессии акцент делается на реальном уровне подготовки личного состава, что позволяет всем лицам, оказывающим помощь, эффективно применять необходимый перечень манипуляций для спасения раненых. Особое значение в медицинской подготовке военнослужащих придается обучению в рамках существующей системы оказания тактической медицинской помощи (Tactical Combat Casualty Care — TCCC) [11].

Основная суть концепции ТМ заключается в оказании пострадавшим ПП в бою в порядке самопомощи или силами военнослужащих своего подразделения (взаимопомощи) с последующей эвакуацией для оказания более квалифицированной (медицинской) помощи [13]. В армиях стран НАТО основное бремя по оказанию ПП ложится на так называемых парамедиков — военнослужащих, обладающих необходимыми компетенциями, но не имеющих медицинского образования [14].

В соответствии с принципами ТССС процесс оказания ПП (в догоспитальном периоде) охватывает 3 последовательных этапа [11]:

- оказание помощи под огнем — Care Under Fire (CUF);
- оказание помощи на поле боя — Tactical Field Care (TFC);
- эвакуационный этап — Tactical Evacuation Care (TACEVAC).

Для разработки оптимального алгоритма действий военнослужащего с учетом степени опасности окружающей боевой обстановки в системе ТМ принято выделять три тактические зоны оказания помощи:

- первая, так называемая «красная» зона, представляет собой район повышенной опасности, где происходят непосредственные боевые действия (в зоне видимости противника);
- вторая — «желтая» зона, находится вне прямой видимости противника, но, тем не менее, расположена близко к месту боевых действий и представляет умеренную угрозу;
- третья — «зеленая» зона, представляет собой район относительной безопасности, где имеется в наличии эвакуационный транспорт [15].

В каждой из обозначенных зон существует свой порядок выполнения мероприятий ПП. Исходя из степени опасности окружающей обстановки и временных ограничений на оказание помощи определен приоритет выполнения определенных медицинских мероприятий. При соблюдении данного алгоритма военнослужащий должен максимально устранить все выявленные опасные

для жизни пострадавшего последствия ранения и, если это позволяет боевая обстановка, эвакуировать пострадавшего в зону меньшей опасности для оказания ему более расширенной помощи [16].

Необходимо отметить, что в армиях стран НАТО все имеющиеся медицинские ресурсы принято разделять на уровни медицинской помощи (уровни 1–4). Предполагается, что ни один из уровней не может быть пропущен, кроме как по причине срочности, эффективности или целесообразности [17].

1-й уровень подразумевает оказание ПП на уровне подразделения и включает в себя:

- неотложные меры по спасению жизни;
- профилактику заболеваний и травм, не имеющих непосредственной связи с боевыми повреждениями;
- меры по предотвращению боевого стресса;
- лечение, проводимое подготовленными военными медиками и медицинскими бригадами [17].

Как правило, на 1-м уровне медицинская помощь оказывается пострадавшим самостоятельно (самопомощь), либо боевым товарищем, не имеющим специальной медицинской подготовки, либо лицом, обученным базовым навыкам оказания ПП, так называемым «боевым спасателем» (парамедиком) [18].

2-й уровень, включающий в себя продолжение мероприятий, проводимых на 1-м уровне, предполагает оказание неотложной медицинской и расширенной травматологической помощи. На данном уровне имеется возможность оказания раненым ограниченной стоматологической и реанимационно-хирургической помощи (с проведением рентгенологических и лабораторных исследований), а также использования препаратов крови. Данный уровень подразделяется на легкий (уровень 2LM) и усиленный (уровень 2E). Уровень 2LM предполагает оказание помощи с привлечением высокоподвижных медицинских подразделений, тогда как уровень 2E основан на выполнении мероприятий неотложной хирургии и интенсивной терапии (квалифицированная помощь) на базе развернутых медицинских подразделений [17].

На 3-м уровне пациентам оказывается специализированная помощь в профильных отделениях госпиталей, которая включает реанимационную помощь, первичную хирургическую обработку ран и специализированную хирургию (общую, ортопедическую, урогенитальную, торакальную, лор-органов, нейрохирургическую) и послеоперационное лечение [17].

На 4-м уровне медицинская помощь оказывается в госпиталях, развернутых в тыловых базах и в высокоспециализированных медицинских учреждениях, в том числе находящихся в другой стране, что позволяет оказать раненым и пострадавшим наиболее полную медицинскую помощь в рамках системы медицинского обеспечения войск [17].

В целом, применение принципа зонирования, наличие четких алгоритмов оказания ПП и применение наиболее

безопасных и эффективных методов транспортировки пострадавших к пункту эвакуации для оказания медицинской помощи представляют собой фундаментальные стратегии спасения пострадавших в армиях, сформированных по стандартам НАТО [19].

Объем медицинских мероприятий, реализуемых в ходе тактического зонирования, может оперативно изменяться в зависимости от состояния пострадавшего и боевой обстановки. Особое внимание уделяется неотложности оказания помощи, которая должна быть оказана с учетом уровня опасности [10].

В области, определенной как «красная» зона, проводятся следующие мероприятия:

- идентификация жизнеугрожающих состояний у пострадавшего;
- временная остановка наружного кровотечения;
- профилактика болевого шока (при необходимости).

На данном этапе предпринимаются оперативные действия, направленные на максимально быстрое и эффективное выполнение указанных медицинских мероприятий. Например, производится частичный осмотр раненого на предмет возможных повреждений и кровотечений, где в случае сомнений допустима избыточность в применении жгутов и турникетов [20]. После проведения необходимых медицинских процедур пострадавшего доставляют в более безопасную зону, которую называют «желтой» зоной. Все перемещения и действия в «красной» зоне выполняются в положении лежа с оружием, направленным в сторону потенциального противника. Эвакуация раненых с повреждениями таза и живота производится с помощью плащ-палатки. В остальных случаях может использоваться способ «на себе» [21].

В «желтой» зоне силами наиболее подготовленного участника боевой группы (парамедика) проводятся:

- реанимационные мероприятия (при необходимости);
- купирование болевого шока;
- полный осмотр пострадавшего;
- исправление ошибок наложения жгутов, их замена на давящие повязки после использования современных местных гемостатических средств (при возможности);
- укрытие неинтенсивно кровоточащих ран бинтовыми повязками;
- иммобилизация поврежденных конечностей с использованием любых доступных средств, в том числе самодельных шин, повязок и т. п.;
- очищение ран от грязи и защита от инфекций;
- наложение окклюзионных повязок при пневмотораксе [6];
- согревание (укутывание) пострадавшего, борьба с обезвоживанием (кроме случаев ранений в брюшную полость);
- размещение пострадавшего в правильном положении (в зависимости от типа ранения) до начала эвакуации.

Действия в «желтой» зоне необходимо осуществлять в положении «на коленях», обеспечивающим, с одной стороны, удобство выполнения указанных манипуляций, с другой — сохранение возможности вооруженного противодействия в случае возобновления боевого контакта с противником и необходимости обеспечения маскировки. Эвакуация пострадавшего в безопасную «зеленую» зону одним военнослужащим может быть осуществлена как методом оттаскивания (выноса), так и (при наличии благоприятных условий) любым доступным способом. При эвакуации двумя военнослужащими используются метод «сидя на руках», подручные предметы, «приема Раутека» или носилки. В случае подозрения на перелом позвоночника или повреждение таза транспортировка пострадавшего возможна только с применением твердых носилок (щитов) [21, 22].

Для эффективного оказания ПП раненому в условиях боя парамедику, назначаемому из группы военнослужащих, рекомендуется использовать следующий алгоритм действий:

- оценить обстановку с учетом возможных опасных факторов боевых действий и принять меры по их снижению перед началом оказания ПП;
- оценить влияние опасных факторов боевых действий на пострадавшего и принять меры для их устранения (подавление огня противника или создание дымовых завес);
- проверить проходимость дыхательных путей, наличие пульса и дыхания у пострадавшего, применить жгуты, если необходимо, и обеспечить обезболивание;
- организовать эвакуацию пострадавшего в безопасное место (в «желтую» зону);
- осмотреть пострадавшего, оценить его состояние, устранить угрожающие жизни неотложные состояния, такие как удушье, кровотечение или повреждения грудной клетки;
- подготовить пострадавшего к эвакуации в «зеленую» зону для получения квалифицированной медицинской помощи;
- транспортировка пострадавшего на этап МЭ [11].

Эту последовательность действий рекомендуется соблюдать, чтобы эффективно и безопасно оказать ПП раненым на поле боя.

Обычно в области, отведенной для оказания помощи, осуществляются медикаментозное сопровождение пострадавшего, установка венозного доступа, введение гормональных препаратов для снижения насыщения клеток пострадавшего плазмой, а также реанимационные мероприятия.

Для упрощения обучения военнослужащих порядку и правильности выполнения необходимых мероприятий ПП в боевых условиях вооруженные силы Североатлантического альянса разработали протокол MARCH-PAWS. Это протокол, представляющий собой систематизированный набор действий, последовательное выполнение

которых направлено на снижение вероятности летального исхода для раненых на поле боя. Он имеет значительную научную поддержку и зарекомендовал себя как эффективный инструмент для обеспечения ПП во многих современных вооруженных конфликтах [23].

Протокол MARCH-PAWS включает следующие этапы:

- «М» (Massive hemorrhage — массивное кровотечение) — остановка жизнеугрожающего кровотечения;
- «А» (Airways — дыхательные пути) — обеспечение проходимости дыхательных путей;
- «R» (Respiration — дыхание) — закрытие ран грудной клетки и поддержание нормальной функции дыхания;
- «С» (Circulation — кровообращение) — тщательный осмотр раненого, остановка кровотечений, диагностика шока, восполнение кровопотери;
- «Н» (Hypothermia/Head injuries — гипотермия/травмы головы) — предотвращение переохлаждения и лечение травм головы;
- «Р» (Pain — боль) — обезболивание: применение как фармакологических, так и нефармакологических средств купирования боли;
- «А» (Antibiotics — антибиотики) — применение антибиотиков широкого спектра действия. Если раненый в сознании, допустимо принять таблетку перорально;
- «W» (Wounds — раны) — повторный осмотр раненого на наличие менее опасных повреждений, например переломов, ожогов, травм глаз, скальпированных ран;
- «S» (Splint — шина) — иммобилизация переломов конечностей с помощью шин.

Первые четыре пункта последовательности действий MARCH-PAWS также называют правилом «C-A-B-C» (Catastrophic haemorrhage-Airways-Breathing- Circulation).

Средства для обеспечения выполнения всех пунктов протокола MARCH-PAWS, кроме наложения шин, имеются в индивидуальной аптечке ПП IFAK (Individual First Aid Kit), которой должен быть обеспечен каждый боец, и в полном объеме — в войсковом наборе медицинской помощи и транспортировки WALK (Warrior Aid and Litter Kit), которым обеспечено каждое военно-транспортное средство. В наборе WALK также имеются складные носилки.

Наставлением по общей военной службе пехотинца REIBERT определено, что умение оказать ПП раненым и пострадавшим на поле боя в военное время и в условиях массовых санитарных потерь мирного времени считается обязательным навыком для каждого военнослужащего немецкой армии [11, 24].

Это диктует особые требования к процессу обучения военнослужащих в армиях стран блока НАТО. Например, в армии бундесвера обучение военнослужащих приемам оказания ПП состоит из 2 последовательных курсов медицинской подготовки, условно именуемых кодами «А» и «В» [25].

Начальная стадия подготовки (курс «А»), направлена на развитие у военнослужащих основных навыков оказания ПП. В ходе четырехдневных практических занятий обучаемые приобретают компетенции в проведении

сердечно-легочной реанимации, остановки кровотечений с использованием жгутов и применении медикаментов из аптечки для оказания ПП.

Начальный обучающий курс «А» подразделяется на четыре учебных модуля: «А», «В», «С» и «D», конкретная программа которых ежегодно обновляется:

- модуль «А» в основном посвящен изучению вопросов эвакуации раненых;
- модуль «В» — приемам сердечно-легочной реанимации;
- модуль «С» — отработке навыков остановки наружных кровотечений и борьбы с шоком;
- модуль «D» — обеспечению безопасности при оказании помощи и первичному лечению термической травмы.

Последующий курс «В» (специальной медицинской подготовки) направлен на обучение военнослужащих неотложным реанимационным мероприятиям в условиях, максимально приближенных к боевым. Данный этап обучения занимает 2 нед и проводится в 4 учебных (симуляционных) центрах Центральной медико-санитарной службы.

К оказанию ПП в условиях боевых действий и чрезвычайных ситуаций допускаются только военнослужащие, успешно завершившие курс «В» [26].

В настоящее время для оказания ПП раненым и пострадавшим в бундесвере состоит на снабжении индивидуальный комплект IFAK II, который содержит следующие компоненты (рисунок):

- турникет кровоостанавливающий;
- гемостатическое средство Quikclot ACS+;
- бинт эластичный с аппликатором;
- антибактериальный препарат ципрофлоксацин (10 таблеток по 250 мг);
- шприц-тюбик с обезболивающим средством (раствор морфина гидрохлорид 1 мл);
- набор для декомпрессии грудной полости;
- средство противожоговое перевязочное стерильное;
- маска лицевая одноразовая (для проведения искусственного дыхания);
- накидка термоизолирующая;
- повязка-косынка треугольная;
- ножницы медицинские универсальные;
- перчатки виниловые [27].

Для остановки наружного артериального кровотечения из поврежденных сосудов конечностей используется турникет (жгут-закрутка) CAT (Combat Application Tourniquet), который, в отличие от эластичных кровоостанавливающих жгутов типа Эсмарха, может быть наложен даже одной рукой. В аптечке IFAK II имеются два турникета в индивидуальных подсумках.

Бандажный (эластичный) бинт (The First Care Bandage) предназначен для временного закрытия ран с созданием локального сдавления при помощи аппликатора. Его конструкция также позволяет наложить его одной рукой.

Гемостатическое средство представляет собой Z-образно сложенный бинт с пропиткой из производных хитозана или каолина для осуществления тампонирования кровоточащих ран [28].

Воздуховод (назофарингеальный) представляет собой гибкую трубку из латекса, предназначенную для восстановления проходимости верхних дыхательных путей в случае асфиксии.

Окклюзионный (грудной) пластырь (например, Asherman Chest Seal, Halo и др.) применяется для герметизации проникающих ранений грудной клетки, особенно при наличии открытого пневмоторакса.

Набор для декомпрессии (Decompression Kit) включает в себя специальную иглу с катетером для проведения процедуры декомпрессии грудной клетки, такую как ARS (Air Release System), при развитии у раненого напряженного пневмоторакса.

Наличие перечисленного комплекта средств и соответствующей подготовки обеспечивает возможность проведения эффективных мероприятий само- и взаимопомощи на поле боя при ранениях, травмах, ожогах, нарушениях дыхания, а также по остановке кровотечений, купированию шока, эвакуации и транспортировке пострадавших [27].

Навыки, предусмотренные обучающей программой, согласно В. Райберту, предполагают овладение стратегией «С–А–В–С–D–Е», представляющей собой комплекс этапов оказания ПП лицам, находящимся в критическом состоянии [24, 29].

В первую очередь с помощью наложения кровоостанавливающего жгута производится остановка критических кровотечений (С) из сосудов конечностей.

Далее при необходимости обеспечивается проходимость верхних дыхательных путей (А — airways). В случае потери сознания проводится осмотр ротовой полости (с удалением рвотных масс и инородных тел при их наличии) с последующим запрокидыванием головы пострадавшего (прием Сафара).

После этого осуществляется контроль наличия признаков дыхания (B — breathing) путем фиксации звуков дыхания (изо рта) пострадавшего и дыхательных движений (экскурсии) его грудной клетки.

После проведения вышеописанных мероприятий необходимо провести тщательный осмотр тела пострадавшего на наличие других кровоточащих ран, требующих дополнительного наложения жгута или давящих повязок.

При отсутствии дыхания и кровообращения проводятся мероприятия сердечно-легочной реанимации (С — circulation) путем чередования выполнения 30 сдавлений грудной клетки и двух вдохов. При необходимости на раны грудной клетки накладывается стерильная окклюзионная повязка.

Оценка уровня сознания пострадавшего (D — disability) выполняется путем его опроса. При утрате сознания (после определения наличия реакции зрачков на свет)



**Рисунок.** Состав индивидуального комплекта ПП IFAK II (ФРГ)  
**Figure.** Composition of the individual first aid kit IFAK II (FRG)

пострадавшему необходимо придать устойчивое боковое положение (на неповрежденной стороне грудной клетки).

Последний этап (Е — exposure) представляет собой наблюдение (контроль) за внешним видом пострадавшего. На данном этапе необходимо защитить его от неблагоприятных факторов внешней среды (согревание, укрытие).

Одной из основных задач медицинского обеспечения подразделений бундесвера является осуществление мероприятий по эвакуации раненых и пострадавших. С этой целью могут использоваться как специально разработанные для этого различные санитарные автомобили, так и боевая техника (при необходимости). Примером такого специализированного транспортного средства может быть бронированный медицинский эвакуационный автомобиль «Фукс», способный принять до четырех раненых в положении лежа или двух пострадавших в положении лежа и двух в положении сидя. Санитарный автомобиль повышенной проходимости «Вольф» (Мерседес-Бенц) способен вместить одного пострадавшего в положении лежа и двух в положении сидя [20].

Необходимо отметить, что в бундесвере предусмотрено развертывание специализированных полевых медицинских пунктов, в которых осуществляются оказание догоспитальной медицинской помощи и подготовка пострадавших к дальнейшей эвакуации в госпитали [30].

Кроме того, медицинскими подразделениями тактиче-ского звена может дополнительно разворачиваться пункт неотложной помощи. Здесь оказывается ПП и осуществ-ляется подготовка к дальнейшей эвакуации пострадав-ших, однако имеется возможность проведения и первич-ной хирургической обработки ран [31].

В целом, анализ зарубежных литературных данных, посвященных проблеме оказания ПП в современной войне, показал, что владение военнослужащими подразделений необходимыми навыками оказания самостоятельной и взаимной помощи позволяет значительно снизить процент смертности на поле боя — в 3 и более раза (с 50 до 16,5 %) [2, 8, 32].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных, посвященных изучению особенностей системы оказания ПП раненым и пострадавшим в армиях стран НАТО, в том числе в аспекте организации процесса обучения военнослужащих, позволяет сделать следующие выводы:

1. В армиях стран блока НАТО, и в армии бундесвера в частности, особое значение придается своевременности и качеству оказания ПП — как при осуществлении медицинского обеспечения боевых действий, так и в процессе обучения военнослужащих.

2. В соответствии со стандартами НАТО оказание ПП основывается на выполнении мероприятий само- и взаимопомощи с применением современных медицинских средств для устранения жизнеугрожающих последствий ранений и травм.

3. Все военнослужащие ФРГ проходят ежегодный обязательный комплексный курс специальной медицинской подготовки с постоянно обновляемыми элементами обучения. Обучение проходит на основе использования принципов ТМ.

4. Ключевыми навыками военнослужащих армии бундесвера по оказанию ПП являются умение эффективно действовать в «красной» зоне и организовать скорейшую эвакуацию на этап оказания медицинской помощи. Это значительно повышает шансы на сохранение жизни военнослужащих, а также минимизирует риск развития тяжелых осложнений после травм и ранений.

5. Основные принципы оказания ПП закреплены в официальных документах и обязательны к исполнению для всех военнослужащих независимо от их основной специальности.

В целом, положительный опыт использования современной системы оказания медицинской помощи в армиях стран блока НАТО диктует необходимость рассмотрения возможности применения ряда ее элементов и в нашей армии. Например, считаем целесообразным проводить обучение личного состава Вооруженных сил Российской Федерации принципам оказания ПП на поле боя с использованием некоторых принципов ТМ. Весьма вероятно, что применение четко регламентированных алгоритмов действий по оказанию ПП и эвакуации раненых с учетом условий боевой обстановки может способствовать снижению вероятности гибели военнослужащих на поле боя в современной войне.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуленин Н.С., Лемешкин Р.Н., Ефремов А.А., и др. Моделирование количества потенциально спасаемых лиц в результате террористических актов в мире на период до 2030 года // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023. № 3. С. 98–105. EDN: EEZIOW doi: 10.25016/2541\_7487\_2023\_0\_3\_98\_105
2. Крайнюков П.Е., Самохвалов И.М., Рева В.А. Тактическая медицина — новая концепция для войн «нового типа» // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 5. С. 4–17. EDN: GVRXIA doi: 10.52424/00269050\_2021\_342\_5\_04
3. Справочник по тыловому обеспечению НАТО. Брюссель, 2012. 256 с. Режим доступа: [https://www.nato.int/nato\\_static\\_fl2014/assets/pdf/pdf\\_2016\\_03/20160303\\_2012-logistics\\_hndbk-ru.pdf](https://www.nato.int/nato_static_fl2014/assets/pdf/pdf_2016_03/20160303_2012-logistics_hndbk-ru.pdf) (дата обращения: 02.06.24).
4. NATO BRUSSELS (BELGIUM). NATO Logistics Handbook. Brussels, 2007. Available from: [https://archive.org/details/DTIC\\_ADA479915/page/n57/mode/1up](https://archive.org/details/DTIC_ADA479915/page/n57/mode/1up) (accessed 02.06.24).
5. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться. В сб.: Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. Анапа, 2021. С. 8–16. EDN: UHYZMB
6. Самохвалов И.М., Головкин К.П., Чуприна А.П., и др. Проблема устранения открытого и напряженного пневмоторакса на передо-

- вых этапах медицинской эвакуации и пути ее решения // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 3. С. 23–32. EDN: JYPURM
7. Kotwal R.S., Montgomery H.R., Kotwal B.M., et al. Eliminating preventable death on the battlefield // Arch. Surg. 2011. Vol. 146, N 12. P. 1350–1358. doi: 10.1001/archsurg.2011.213
8. Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые — резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 10–17. EDN: CUUXRN doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17
9. Сперанский И.И., Фирсова Г.М., Арефьев В.В., и др. Особенности оказания медицинской помощи пострадавшим от огнестрельных и минно-взрывных ранений на этапах военно-медицинской эвакуации. В сб.: Система медицинского обеспечения в локальных войнах. Всероссийская научно-практическая конференция. Ростов-на-Дону, 2016. С. 159–161.
10. Frassini J. Continuous improvement in healthcare support on NATO operations // BMJ Mil. Health. 2021. Vol. 167, N 6. P. 446–450. doi: 10.1136/bmj-military-2020-001543
11. Руководство по доврачебной помощи при ранениях. — Army Tactical Combat Casualty Care, TCCC. 2021. 19 с. Режим доступа: <https://learning-media.allogy.com/api/v1/pdf/1045f287-baa4-4990-8951-de517a262ee2/contents> (дата обращения: 02.06.24).
12. Овчарук И.С., Тверезовский М.В., Минасов Р.В., и др. Тактическая медицина. Алгоритм домедицинской помощи во время



боевых действий // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 3–1. С. 50–52. EDN: YMJBIV

13. Eastridge B.J., Hardin M., Cantrell J., et al. Died of wounds on the battlefield: causation and implications for improving combat casualty care // J. Trauma. 2011. Vol. 71, Suppl. 1. P. 4–8. doi: 10.1097/TA.0b013e318221147b

14. Vogl C., Strobl C. FEDERAL ARMED FORCES BONN (GERMANY FR) ADMINISTRATION OFFICE. In: Vogl C. First Multinational AirMedEvac Crew Concept in NATO. First Multinational AirMedEvac Crew Concept in NATO. 2010. ASIN: B00S22JAP0

15. Крайнюков П.Е., Половинка В.С., Абашин В.Г., и др. Организация медицинской помощи в тактической зоне боевых действий в современной войне // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340, № 7. С. 4–13. EDN: NIGRWK

16. Евич Ю.Ю. Военная медицина для экстремальных ситуаций. Опыт специальной военной операции. М.: Яуза-пресс, 2024. 256 с.

17. Emergency military surgery. Borden Institute (USA), center and school of the Army Medical Department. Fort Sam Houston, Texas, Ice Surgeon General of the United States Army. Fourth edition. New Providence: Border Institute, U.S. Army Medical Department Center and School. 2013. P. 41–50.

18. Combat Anesthesia: The First 24 Hours. Section I. Background Knowledge. Section 3. Military Prehospital Medicine. Falls Church: Office of the Surgeon General, United States Army, 2015. P. 42–45. ISBN: 9780160939082

19. Blackburn L.H., Baer D.G., Eastridge B.J., et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73, N 6 (Suppl. 5). P. 372–377. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755662

20. Пантюхов А.П. Организация оказания медицинской помощи военнослужащим НАТО при проведении наземной операции в современных вооруженных конфликтах // Военная медицина. 2013. № 1 (26). С. 152–156. EDN: RQEAYN

21. Shahbazi A., Ghorbanzaden A., Yazdi G., et al. Comparing the effect of lecture and rescue training methods with the war maneuvers on the public aid preparedness in the personnel of the navy's military barracks // Journal of Military Medicine. 2016. Vol. 17, N 4. P. 291–297.

22. Kreinest M., Gliwitzky B., Schüler S., et al. Development of a new Emergency Medicine Spinal Immobilization Protocol for trauma patients and a test of applicability by German emergency care providers // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2016. Vol. 24. P. 71. doi: 10.1186/s13049-016-0267-7

23. Kosequat J., Rush S., Simonsen I., et al. Efficacy of the Mnemonic Device «MARCH PAWS» as a Checklist for Paramedics During Tactical Field Care and Tactical Evacuation // J. Spec. Oper. Med. 2017. Vol. 17, N 4. P. 80–84. doi: 10.55460/4R92-ESFR

24. Reibert W. Der Dienstunterricht im Heere. ES Mittler. Uckfield: Naval & Military Press, 2006.

25. Hodgetts T.J., Mahoney P.F. Military pre-hospital care: why is it different? // J. R. Army Med. Corps. 2009. Vol. 155, N 1. P. 4–8. doi: 10.1136/jramc-155-01-01

26. Quinn J.M., Bencko V., Bongartz A.V., et al. NATO and evidence-based military and disaster medicine: Case for Vigorous Warrior Live Exercise Series // Cent. Eur. J. Public Health. 2020. Vol. 28, N 4. P. 325–330. doi: 10.21101/cejph.a6045

27. Krastev K.I. Methodology of the First Aid Cadet Training at Vasil Levski National Military University // International conference KNOWLEDGE-BASED ORGANIZATION. 2019. Vol. 25, N 1. P. 103–108. doi: 10.2478/kbo-2019-0017

28. Pereira B.M., Bortoto J.B., Fraga G.P. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects // Revista do colegio brasileiro de Cirurgioes. 2018. Vol. 45, N 5. P. 1900. doi: 10.1590/0100-6991e-20181900

29. Soltan M., Kim M. The ABCDE approach explained // BMJ. 2016. Vol. 355. Art. i4512. doi: 10.1136/sbmj.i4512

30. Туловский В.В., Шляховой Д.С. Организация и состав типового полевого лагеря экспедиционных сил сухопутных войск ФРГ // Зарубежное военное обозрение. 2020. № 3. С. 42–50. EDN: KMHWHO

31. Günsen C., Achatz G., Palm H.-G., et al. [Spectrum of surgical procedures performed in German rescue centers and the field hospital in Afghanistan in 2008] // Unfallchirurg. 2010. Vol. 113, N 2. P. 99–105. doi: 10.1007/s00113-009-1731-x

32. Военно-полевая медицина учеб. пособие / Под ред. Э.Я. Фистала. Ч. 1. Донецк: ДонМУ, 2015. 211 с.

## REFERENCES

1. Shulenin NS, Lemeshkin RN, Efremov AA, et al. Modeling the Number of Potentially Saved Lives Resulting from Terrorist Acts Worldwide until 2030. *Medical, Biological, and Socio-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations*. 2023;(3):98–105. (In Russ.) EDN: EEZIOW doi: 10.25016/2541\_7487\_2023\_0\_3\_98\_105

2. Krainyukov PE, Samokhvalov IM, Reva VA. Tactical Medicine a New Concept for “New Type” Wars. *Voen Med Zh*. 2021;342(5):4–17. (In Russ.) EDN: GVRXIA doi: 10.52424/00269050\_2021\_342\_5\_04

3. NATO Rear Support Handbook. Brussels; 2012. 256 p. Available from: [https://www.nato.int/nato\\_static\\_fl2014/assets/pdf/pdf\\_2016\\_03/20160303\\_2012-logistics\\_hndbk-ru.pdf](https://www.nato.int/nato_static_fl2014/assets/pdf/pdf_2016_03/20160303_2012-logistics_hndbk-ru.pdf) (In Russ.)

4. NATO BRUSSELS (BELGIUM). NATO Logistics Handbook. Brussels; 2007. [https://archive.org/details/DTIC\\_ADA479915/page/n57/mode/1up](https://archive.org/details/DTIC_ADA479915/page/n57/mode/1up)

5. Trishkin DV, Fisun AY, Kryukov EV. Military Medicine and Contemporary Wars: Experience of History and Forecasts, What to Expect and How to Prepare. In: *State and Prospects of Development in Modern Science in the Direction of “Biotechnical Systems*

*and Technologies*”. Collection of articles of the III All-Russian Scientific and Technical Conference. Anapa; 2021:8–16. (In Russ.) EDN: UHYZMB

6. Samokhvalov IM, Golovko KP, Chuprina AP, et al. The problem of elimination of open and tension pneumothorax at the advanced stages of medical evacuation and ways to solve it. *Voen Med Zh*. 2020;341(3):23–32. (In Russ.) EDN: JYPURM

7. Kotwal RS, Montgomery HR, Kotwal BM, et al. Eliminating preventable death on the battlefield. *Arch Surg*. 2011;146(12):1350–1358. doi: 10.1001/archsurg.2011.213

8. Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirsky VS, et al. “Potentially salvageable” wounded a reserve for reducing pre-hospital lethality in wounds and injuries. *Emergency Medical Aid*. 2019;20(3):10–17. (In Russ.) EDN: CUUXRN doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17

9. Speransky II, Firsova GM, Arefyev VV, et al. Features of Providing Medical Assistance to Victims of Gunshot and Mine-Explosive Injuries at the Stages of Military Medical Evacuation. In: *System of Medical*

*Support in Local Wars*. All-Russian scientific and practical conference. Rostov-on-Don; 2016:159–161. (In Russ.)

10. Frassini J. Continuous improvement in healthcare support on NATO operations. *BMJ Mil Health*. 2021;167(6):446–450. doi: 10.1136/bmjilitary-2020-001543

11. Manual on Prehospital Care for Injuries. Army Tactical Combat Casualty Care, TCCC. 2021:19. Available from: <https://learning-media.allogy.com/api/v1/pdf/1045f287-baa4-4990-8951-de517a262ee2/contents> (In Russ.)

12. Ovcharuk IS, Tverezovsky MV, Minasov RV, et al. Tactical Medicine. Algorithm for Pre-Medical Assistance During Combat Operations. *Current Issues in Transport Medicine*. 2015;(3–1):50–52. (In Russ.) EDN: YMJIBV

13. Eastridge BJ, Hardin M, Cantrell J, et al. Died of wounds on the battlefield: causation and implications for improving combat casualty care. *J Trauma*. 2011;71(1 Suppl):4–8. doi: 10.1097/TA.0b013e318221147b

14. Vogl C, Strobl C. FEDERAL ARMED FORCES BONN (GERMANY FR) ADMINISTRATION OFFICE. In: Vogl C. First Multinational AirMedEvac Crew Concept in NATO. 2010. ASIN: B00S22JAP0

15. Krainyukov PE, Polovinka VS, Abashin VG, et al. Organization of Medical Assistance in the Tactical Zone of Combat Operations in Modern Warfare. *Voen Med Zh*. 2019;340(7):4–13. (In Russ.) EDN: NIGRWK

16. Evich YuYu. *Military Medicine for Extreme Situations. Experience of a special military operation*. Moscow: Yauza-press Publ.; 2024. 256 p. (In Russ.)

17. Emergency military surgery. Borden Institute (USA), center and school of the Army Medical Department. Fort Sam Houston, Texas, Ice Surgeon General of the United States Army. Fourth edition. New Providence: Border Institute, U.S. Army Medical Department Center and School. 2013:41–50.

18. Combat Anesthesia: The First 24 Hours. Section I. Background Knowledge. Section 3. Military Prehospital Medicine. Falls Church: Office of the Surgeon General, United States Army; 2015:42–45. ISBN: 9780160939082

19. Blackburne LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6 Suppl 5):372–377. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755662

20. Pantyukhov AP. Organization of Providing Medical Assistance to NATO Military Personnel during Ground Operations in Modern Armed Conflicts. *Military Medicine*. 2013;(26):152–156. (In Russ.) EDN: RQEAYN

21. Shahbazi A, Ghorbanzaden A, Yazdi G, et al. Comparing the effect of lecture and rescue training methods with the war maneuvers on the public aid preparedness in the personnel of the navy's military barracks. *Journal of Military Medicine*. 2016;17(4):291–297.

22. Kreinest M, Gliwitzky B, Schüler S, et al. Development of a new Emergency Medicine Spinal Immobilization Protocol for trauma patients and a test of applicability by German emergency care providers. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:71. doi: 10.1186/s13049-016-0267-7

23. Kosequat J, Rush S, Simonsen I, et al. Efficacy of the Mnemonic Device “MARCH PAWS” as a Checklist for Paramedics during Tactical Field Care and Tactical Evacuation. *J Spec Oper Med*. 2017;17(4):80–84. doi: 10.55460/4R92-ESFR

24. Reibert W. Der Dienstunterricht im Heere. ES Mittler. Uckfield: Naval & Military Press; 2006. (In German)

25. Hodgetts TJ, Mahoney PF. Military pre-hospital care: why is it different? *J R Army Med Corps*. 2009;155(1):4–8. doi: 10.1136/jramc-155-01-01

26. Quinn JM, Bencko V, Bongartz AV, et al. NATO and evidence-based military and disaster medicine: Case for Vigorous Warrior Live Exercise Series. *Cent Eur J Public Health*. 2020;28(4):325–330. doi: 10.21101/cejph.a6045

27. Krastev KI. Methodology of the First Aid Cadet Training at Vasil Levski National Military University. *International conference KNOWLEDGE-BASED ORGANIZATION*. 2019;25(1):103–108. doi: 10.2478/kbo-2019-0017

28. Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Revista do colegio brasileiro de Cirurgioes*. 2018;45(5):1900. (In Portuguese, English) doi: 10.1590/0100-6991e-20181900

29. Soltan M, Kim M. The ABCDE approach explained. *BMJ*. 2016;355:i4512. doi: 10.1136/sbmj.i4512

30. Tulovsky VV, Shlyakhovoy DS. Organization and Composition of a Typical Field Camp for Expeditionary Forces of the Ground Troops of the Federal Republic of Germany. *Foreign Military Review*. 2020;(3):42–50. (In Russ.) EDN: KMHWHO

31. Güsken C, Achatz G, Palm H-G, et al. Spectrum of surgical procedures performed in German rescue centers and the field hospital in Afghanistan in 2008. *Unfallchirurg*. 2010;113(2):99–105. (In German) doi: 10.1007/s00113-009-1731-x

32. Fistal EYa, ed. *Military Field Medicine (Part 1): Educational Manual*. Donetsk: DonMU Publ.; 2015. 211 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

\***Виктор Александрович Горичный**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 9916-9660; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Николай Сергеевич Шуленин**, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0008-4567-9279; eLibrary SPIN: 3497-2982

**Константин Петрович Головкин**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153

**Алексей Викторович Денисов**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-8846-973X; eLibrary SPIN: 6969-0759

**Александр Александрович Винский**; ORCID: 0009-0007-9641-3115; eLibrary SPIN: 3912-5395

**Аким Алексеевич Колесник**; ORCID: 0009-0008-2222-5952; eLibrary SPIN: 5760-2250

## AUTHORS' INFO

**Victor A. Gorichny**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 9916-9660; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Nikolai S. Shulenin**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0008-4567-9279; eLibrary SPIN: 3497-2982

**Konstantin P. Golovko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153;

**Alexey V. Denisov**, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-8846-973X; eLibrary SPIN: 6969-0759

**Alexander A. Vinskiy**; ORCID: 0009-0007-9641-3115; eLibrary SPIN: 3912-5395

**Akim A. Kolesnik**; ORCID: 0009-0008-2222-5952; eLibrary SPIN: 5760-2250

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-079

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

# Современные методы диагностики синкопальных состояний у лиц молодого возраста

М.С. Тюрюпов, А.А. Шершнева, В.П. Бутиков, Г.Г. Кутелев

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

## АННОТАЦИЯ

Обзорная статья посвящена современным методам диагностики синкопальных состояний, которые с каждым годом все чаще и чаще встречаются среди лиц молодого возраста. В этой статье рассматриваются причины и механизмы возникновения синкопальных состояний, а также методы их диагностики и дифференцировки. Особое внимание уделено синкопальным состояниям, возникающим вследствие развития ортостатической гипотонии. К сожалению, синкопальные состояния долгое время оставались без должного внимания как со стороны врачей, так и самих пациентов. Далеко не редкая история, когда пациенты игнорируют единичные эпизоды потери сознания, объясняя их особенностями образа жизни. Длительное отсутствие какой-либо диагностики и, как следствие, лечения приводит к прогрессированию основного заболевания, провоцирующего данный синкоп. Но проблема в диагностике синкопальных состояний зависит не только от пациентов, но и от врачей. Из-за отсутствия четкого алгоритма, позволяющего точно диагностировать и дифференцировать синкопе, диагностические возможности врачей ограничены. Однако это не единственная проблема, поскольку на снижение качества диагностики синкопальных состояний также влияет отсутствие в большинстве медицинских учреждений специального оборудования. Тилт-тест на данный момент является золотым стандартом в диагностике синкопе по рекомендациям Европейского общества кардиологов 2018 г. Оборудование дорогостоящее, а диагностическая способность данного метода не дает желаемых результатов для верификации диагноза. На сегодняшний день отношение к этой проблеме меняется и в 2023 г. начались разработки плана клинических рекомендаций Российского кардиологического общества, где синкопальные состояния выделены отдельной главой. Точная диагностика синкопе нужна не только для определения основного заболевания. В клинической практике врача нередко встречаются случаи симуляции синкопальных состояний молодыми людьми призывного возраста в личных целях. Клинически подтвердить наличие синкопе в прошлом на данный момент практически невозможно (особенно если это был единичный эпизод потери сознания). Отсутствие четкого алгоритма значительно усложняет верификацию диагноза. Цель статьи — изучение наиболее эффективных методов диагностики, позволяющих наиболее точно определить причину возникновения конкретного синкопального состояния.

**Ключевые слова:** кардиогенные синкопе; методы диагностики; нейрогенные синкопе; ортостатическая гипотония; проба Шеллонга; синкопальные состояния; тилт-тест.

## Как цитировать

Тюрюпов М.С., Шершнева А.А., Бутиков В.П., Кутелев Г.Г. Современные методы диагностики синкопальных состояний у лиц молодого возраста // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 351–360. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

# Modern methods of diagnostics of syncopal conditions in servicemen

Mark S. Tyuryupov, Arina A. Shershneva, Vladimir P. Butikov, Gennadiy G. Kutelev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

## ABSTRACT

The review article is devoted to modern methods of diagnosing syncope, which is becoming more and more common among young people every year. This article discusses the causes and mechanisms of syncope, as well as methods of diagnosing and differentiating it. Particular attention is paid to syncope that occurs as a result of orthostatic hypotension. Unfortunately, syncope has long been ignored by both doctors and patients. It is not uncommon for patients to ignore isolated episodes of loss of consciousness, explaining them by lifestyle features. A long absence of any diagnosis, and, as a consequence, treatment leads to the progression of the underlying disease that provokes this syncope. But the problem of diagnosing syncope depends not only on patients, but also on doctors. Due to the lack of a clear algorithm that allows for accurate diagnosis of syncope and differentiation, doctors' diagnostic capabilities are limited. However, this is not the only problem, since the lack of special equipment in most medical institutions also affects the quality of syncope diagnostics. Tilt test is currently the gold standard in syncope diagnostics according to the 2018 European Society of Cardiology recommendations. The equipment is expensive, and the diagnostic ability of this method does not provide the desired results for diagnosis verification. Today, the attitude to this problem is changing and in 2023, the development of a plan of clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology began, where syncope is highlighted in a separate chapter. Accurate diagnostics of syncope is needed not only to determine the underlying disease. In the clinical practice of a doctor, there are often cases of simulation of syncope by young people of draft age for personal purposes. It is practically impossible to clinically confirm the presence of syncope in the past at the moment (especially if it was a single episode of loss of consciousness). The lack of a clear algorithm significantly complicates the verification of the diagnosis. The purpose of writing this article was to study the most effective diagnostic methods that allow you to most accurately determine the cause of syncope.

**Keywords:** cardiogenic syncope; diagnostic methods; neurogenic syncope; orthostatic hypotension; Shellong test; Syncopal states; tilt-test.

## To cite this article

Tyuryupov MS, Shershneva AA, Butikov VP, Kutelev GG. Modern methods of diagnostics of syncopal conditions in servicemen. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):351–360. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

Received: 25.05.2024

Accepted: 08.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

# 诊断青壮年晕厥的现代方法

Mark S. Tyuryupov, Arina A. Shershneva, Vladimir P. Butikov, Gennadiy G. Kutelev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

## 摘要

这篇综述文章主要介绍晕厥状态的现代诊断方法，近年来，晕厥在年轻人中越来越常见。本文讨论了晕厥状态的原因和机制，以及诊断和鉴别晕厥状态的方法。特别关注因正位性低血压导致的晕厥状态。不幸的是，晕厥长期以来一直未得到医生和患者的足够重视。通常情况下，患者会忽视单次的意识丧失，并将其归因于生活方式的特殊性。长期缺乏诊断和治疗会导致潜在引起晕厥的疾病恶化。然而，晕厥的诊断问题不仅取决于患者，还取决于医生。由于缺乏能够准确诊断和区分晕厥的明确算法，医生的诊断能力受到了限制。然而，这并不是唯一的问题，大多数医疗机构缺乏专门设备也影响了晕厥诊断质量的下降。根据欧洲心脏病学会 2018 年的建议，倾斜试验是目前诊断晕厥的金标准。该设备价格昂贵，且这种方法的诊断能力无法提供理想的结果。如今，人们对这一问题的态度正在发生变化，2023年，俄罗斯心脏病学会开始制定临床建议计划，其中将晕厥情况单独列为一章。晕厥的准确诊断不仅是确定潜在疾病所必需的。在临床实践中，医生经常会遇到适龄青年出于个人目的模拟晕厥的病例。目前，临床上几乎不可能对既往晕厥进行确诊（尤其是在单次意识丧失的情况下）。缺乏明确的算法大大增加了确诊的复杂性。本文旨在研究最有效的诊断方法，以便最准确地确定特定晕厥病症的病因。

**关键词：**心源性晕厥；诊断方法；神经源性晕厥；正性低血压；Shellong试验；晕厥状态；倾斜试验。

## To cite this article

Tyuryupov MS, Shershneva AA, Butikov VP, Kutelev GG. 诊断青壮年晕厥的现代方法. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):351–360.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632698>

Received: 25.05.2024

Accepted: 08.07.2024

Published: 30.09.2024



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Синкопальное состояние (СС) — это переходящая потеря сознания, связанная с временной гипоперфузией головного мозга [1]. СС все чаще и чаще встречаются среди лиц молодого населения. По статистике, у 41 % от общего числа людей на Земле хотя бы раз в жизни был эпизод синкопе [2]. Ежегодно Всемирная организация здравоохранения регистрирует до 500 тыс. новых случаев возникновения СС [2], однако в трети случаев определить причину их возникновения не удастся. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) классифицируется, как R55 класс XVIII [3].

В зависимости от механизма развития выделяют: вазовагальные обмороки — в 18 % случаев, кардиогенные: связанные с аритмиями — 14 %, с другими заболеваниями сердца (клапанные пороки, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца и др.) — 3 %; ортостатические — 8 %, ситуационно обусловленные — 5 %, синокаротидные — 1 %. В 34–48 % случаев причину синкопального эпизода установить не удастся [1].

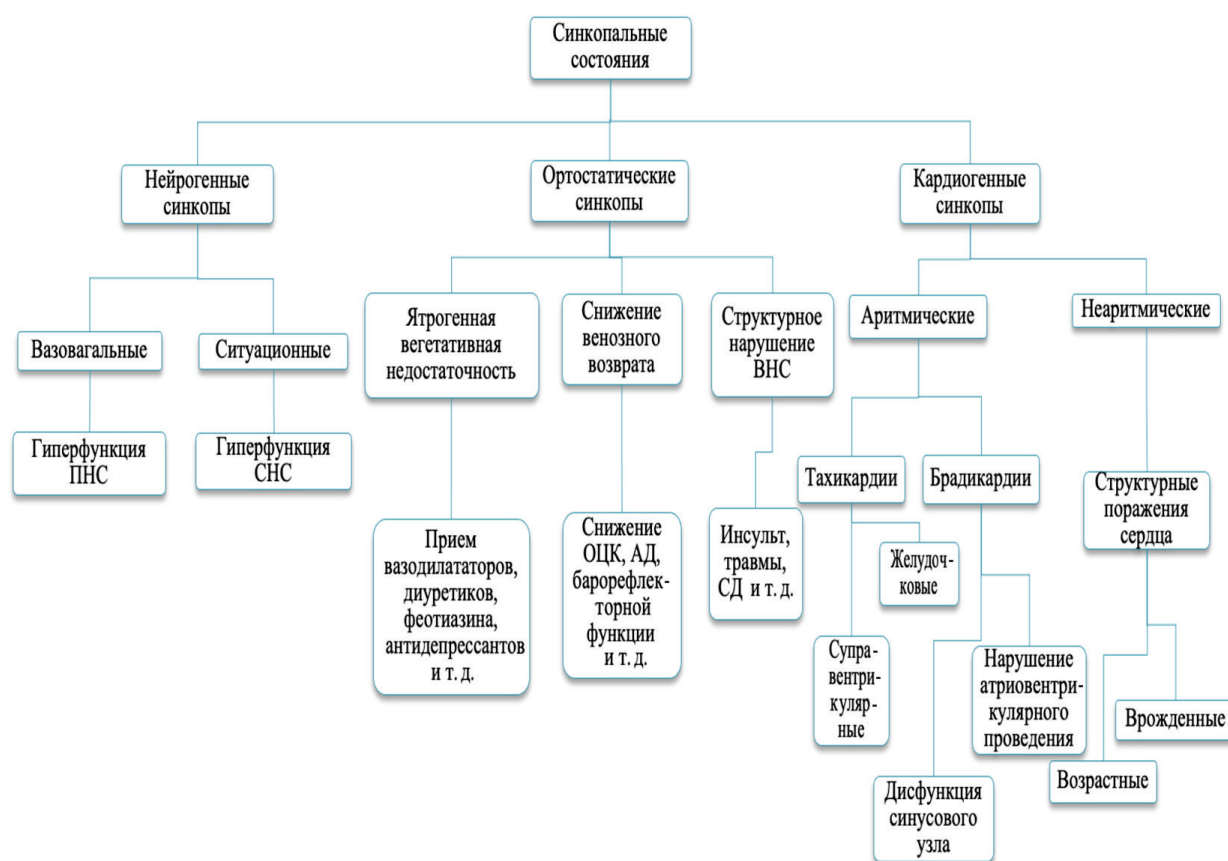
*Цель исследования* — определение наиболее эффективных методов диагностики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзорную статью были включены ретро- и проспективные исследования, систематические обзоры, описывающие методы диагностики СС за период с 2015-го по 2024 г. Поиск проводился в библиографических базах MedLine, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLIBRARY.RU. Для обзора были отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла собой опрос по ключевым терминам «синкопальные состояния», «ортостатическая гипотония», «нейрогенные синкопе», «тилт-тест». Из полученного перечня данных выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Вручную рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза СС лежит снижение перфузии головного мозга, возникающее на фоне снижения системного артериального давления (АД). Основные патогенетические механизмы СС представлены на рис. 1.



**Рис. 1.** Основные патогенетические механизмы развития СС: ВНС — вегетативная нервная система; ПНС — парасимпатическая нервная система; СНС — симпатическая нервная система; ОЦК — объем циркулирующей крови; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет

**Fig. 1.** The main pathogenetic mechanisms of Syncopal state development: ANS is the autonomic nervous system; PNS is the parasympathetic nervous system; SNS is the sympathetic nervous system; BCC is the volume of circulating blood; BP is blood pressure; DM — diabetes mellitus

Природу возникновения СС можно предположить, основываясь на внешних клинических признаках и анамнестических данных [4], представленных в табл. 1.

Порядок диагностики СС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2018 г. представлен на рис. 2 [5].

Все методы диагностики СС глобально можно разделить на две группы: инструментальные (ЭКГ; эхокардиограмма (ЭхоКГ); суточный мониторинг артериального давления (СМАД) [13]; компьютерная томография (КТ); магнитно-резонансная томография (МРТ)) и экспериментальные (проба Шеллонга, тилт-тест, массаж каротидного синуса и т. д.) [14]. У каждого из этих методов диагностики есть свои преимущества и недостатки (табл. 2).

Из данных табл. 2 можно сделать вывод, что наиболее охватывающим и информативным методом является тилт-тест.

В 2018 г. на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова обследовано 102 мужчины в возрасте  $24,2 \pm 8,25$  лет. Из них у 70 в анамнезе наблюдались пресинкопальные состояния или развернутые обмороки при длительном пребывании в вертикальном положении [24].

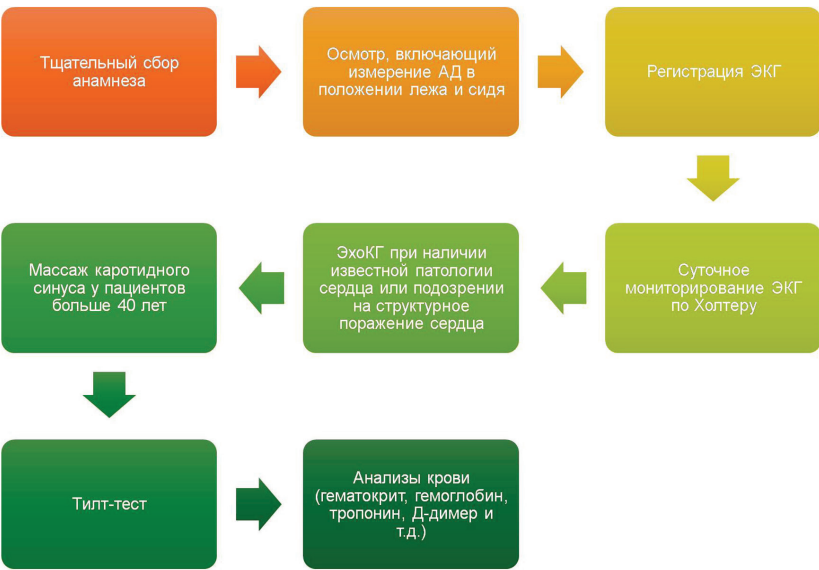
После тилт-теста продолжительностью 40 мин, и уже в зависимости от результатов пациентов разделили на 4 группы. В 1-ю группу вошли лица с СС в анамнезе и положительным ответом на тест ( $n = 42$ ). Вторая группа состояла из субъектов с синкопальным анамнезом, которые отреагировали на ортостатическую пробу развитием синдрома постуральной тахикардии ( $n = 14$ ). Третья группа включала в себя лиц с СС в анамнезе и отрицательным результатом тилт-теста ( $n = 42$ ). И 4-я группа состояла из лиц с отрицательным синкопальным анамнезом и отрицательным результатом тилт-теста ( $n = 32$ ) [24].

**Таблица 1.** Клинические признаки, позволяющие поставить диагноз на основании первичного осмотра [5]

**Table 1.** Clinical signs that make it possible to make a diagnosis based on an initial examination [5]

| Рефлекторное синкопе                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Синкопе вследствие ортостатической гипотензии (ОГ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Кардиальное синкопе                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Длительный анамнез рецидивирующих синкопе, в частности у лиц в возрасте моложе 40 лет.</li> <li>2) Возникновение после неприятного визуального образа, звука, запаха или боли [6].</li> <li>3) Связь с длительным пребыванием в положении стоя.</li> <li>4) Связь с приемом пищи [8].</li> <li>5) Связь с пребыванием в месте большого скопления людей и/или с высокой температурой окружающей среды.</li> <li>6) Признаки активации автономной нервной системы перед развитием синкопе: бледность, потливость и/или тошнота/рвота [9].</li> <li>7) Связь с поворотом головы или с давлением в области каротидного синуса (как при опухлях, во время бритья, при ношении узких воротничков) [11].</li> <li>8) Отсутствие сердечно-сосудистой патологии</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Во время или после пребывания в положении стоя.</li> <li>2) Продолжительное пребывание в положении стоя. [7]</li> <li>3) Пребывание в положении стоя после напряжения.</li> <li>4) Постпрандиальная гипотензия.</li> <li>5) Временная связь с началом или изменением дозировки препаратов с вазодепрессорным эффектом или диуретиков, способствующих развитию гипотензии.</li> <li>6) Наличие вегетативной нейропатии или паркинсонизма</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Во время напряжения или пребывания в положении лежа.</li> <li>2) Внезапное возникновение перебоев в работе сердца, вслед за которыми развивается синкопе.</li> <li>3) Семейный анамнез необъяснимой внезапной сердечной смерти в молодом возрасте.</li> <li>4) Наличие структурных изменений сердца или ишемическая болезнь сердца [7].</li> <li>5) Изменения ЭКГ, свидетельствующие о вероятности аритмического синкопе: <ul style="list-style-type: none"> <li>• двухпучковая блокада (определяемая как правосторонняя или левосторонняя БНПГ в сочетании с блокадой передневерхнего или задне-нижнего разветвления) [10];</li> <li>• другие нарушения внутрижелудочкового проведения (длительность QRS <math>\geq 0,12</math> с);</li> <li>• АВ-блокада II степени Мобит I и АВ-блокада I степени со значительным удлинением интервала PQ;</li> <li>• бессимптомная выраженная синусовая брадикардия (40–50 уд./мин) или фибрилляция предсердия (40–50 уд./мин) в отсутствие приема лекарств с отрицательным хронотропным действием;</li> <li>• неустойчивая ЖТ;</li> <li>• предвозбуждение желудочков;</li> <li>• удлиненный или укороченный интервал QT;</li> <li>• синдром ранней реполяризации;</li> <li>• подъем сегмента ST с морфологией 1-го типа в отведениях V1–V3 (синдром Бругада);</li> <li>• отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях, волны эpsilon, характерные для АДПЖ;</li> <li>• гипертрофия левого желудочка, характерная для гипертрофической кардиомиопатии [12]</li> </ul> </li> </ol> |

*Примечания.* ЭКГ — электрокардиограмма; БНПГ — блокада ножки пучка Гиса; ЖТ — желудочковая тахикардия; сегмент ST — отрезок от конца зубца S до начала зубца T; АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка; QRS — время возбуждения желудочков сердца.



**Рис. 2.** Порядок диагностики СС [5]  
**Fig. 2.** The procedure for diagnosing Syncopal state [5]

**Таблица 2.** Преимущества и недостатки методов, используемых для диагностики СС  
**Table 2.** Advantages and disadvantages of the methods used for diagnosis Syncopal state

| Методы диагностики             | Преимущества                                                                                                                                                                         | Недостатки                                                                                                                                                                                         | Природа возникновения синкопальных состояний             |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Проба Шеллонга                 | Не требует специального оборудования. Позволяет выявить раннюю ОГ, классическую ОГ и СПОТ. Специфичность 100 %                                                                       | Низкая чувствительность (31 %)                                                                                                                                                                     | Ортостатические синкопе [15]                             |
| Тилт-тест                      | Позволяет установить причину и механизм развития синкопе [16]. Чувствительность от 30 до 80 % (в зависимости от протокола). Специфичность от 77 до 94 % (в зависимости от протокола) | Частые отрицательные результаты при повторном исследовании [17]. Требуется специальное оборудование и помещение. Высокая трудоемкость исследования [18]. Требуется большое количество специалистов | Ортостатические синкопе. Нейрогенные синкопе             |
| Массаж зоны каротидного синуса | Не требует специального оборудования. Высокая чувствительность [19]                                                                                                                  | Псевдоположительный результат при наличии у пациента атеросклероза магистральных сосудов головы [20], артериальной гипертензии. Большое количество противопоказаний                                | Нейрогенные синкопе                                      |
| СМАД                           | Высокая информативность. Позволяет определить эффективность терапии                                                                                                                  | Необходимо специальное оборудование [21]                                                                                                                                                           | Ортостатические синкопе. Кардиальные синкопе [22]        |
| ЭхоКГ                          | Позволяет исключить структурную и органическую патологию сердца. Чувствительность 100 %                                                                                              | Эффективен в диагностике только при структурном поражении сердца. Специфичность 51 %                                                                                                               | Кардиальные синкопе [22]                                 |
| КТ/МРТ головного мозга         | Единственные методы, позволяющие исключить эпилептическую природу синкопальных состояний и сосудисто-церебральные обмороки [23]                                                      | Необходимо специальное оборудование                                                                                                                                                                | Сосудисто-церебральные обмороки. Эпилептические приступы |

Примечание. СПОТ — синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Результаты исследования свидетельствуют, что у 42 из 98 его участников с подтвержденным наличием в анамнезе эпизодов СС диагноз не подтвердился. Ошибка в диагностике составила 43 %.

На сегодняшний день нет четкого алгоритма, позволяющего решить междисциплинарную проблему в диагностике СС. В рекомендациях РКО информация, представленная в разделе «Брадиаритмии и нарушения проводимости», позволяет диагностировать только кардиогенную природу СС (или исключить ее).

Однако в Нидерландах в период с 2017-го по 2019 г. проводилось исследование SYNERGY в 5 голландских больницах с целью определения «золотого стандарта» в диагностике этиологии СС, а также возможности внедрения новых клинических рекомендаций ЕОК по обморокам 2018 г. в общеклиническую практику.

Исследование заключалось в сравнении ведения и лечения группы пациентов с клиническими проявлениями СС с момента поступления и вплоть до выписки из больницы.

**Таблица 3.** Клинические особенности заболеваний, сопровождающихся потерей сознания  
**Table 3.** Clinical features of diseases accompanied by loss of consciousness

| Заболевания                                             | Клинические особенности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эпилепсия                                               | Тонико-клонические судороги обычно продолжительны, совпадают с потерей сознания.<br>Гемилатеральные клонические судороги.<br>Автоматизмы (жевание, причмокивание губами) или пена вокруг рта.<br>Перед приступом — аура (например, непривычный запах, парестезии).<br>После приступа — длительное недомогание (головная боль, сонливость, мышечные боли), спутанность сознания.<br>Чаше травматизация, прикусывание языка, непроизвольные отравления |
| Сосудисто-церебральные обмороки                         | Обморок возникает после движения головы в стороны или запрокидывания назад [25].<br>Наличие в анамнезе атеросклероза, аномалии развития магистральных сосудов головы, деформирующий спондилез и т. д. [26]<br>Предобморочное состояние короткое или отсутствует вовсе.<br>Возможна очаговая неврологическая симптоматика [27]                                                                                                                        |
| Гипогликемия                                            | Голод, повышенное слюноотделение.<br>Неадекватность речи и поступков, спутанность сознания.<br>Чувство страха, дезориентация, галлюцинации.<br>Изменение речи, зрения, необычное поведение вплоть до несвойственной человеку агрессии.<br>Дрожь век, пальцев рук, чувство внутренней дрожи.<br>Онемение уголков губ, подбородка и языка                                                                                                              |
| Гипервентиляция с гипокапнией (синдром панических атак) | Озноб, тремор.<br>Ощущение нехватки воздуха, одышка.<br>Боль и дискомфорт в левой половине грудной клетки.<br>Дереализация и деперсонализация.<br>Страх смерти.<br>Парестезии.<br>Полиурия после приступа                                                                                                                                                                                                                                            |
| Алкогольная или опиатная интоксикация                   | Зрачки сужены.<br>Реакция на нашатырный спирт слабая или отсутствует.<br>Тонус мышц расслаблен.<br>Отсутствуют сухожильные рефлексы (при глубокой алкогольной коме).<br>Снижение температуры тела.<br>Влажная, липкая кожа.<br>Запах алкоголя ощущается только на стадии поверхностной комы. При глубокой коме дыхание становится слабым и поверхностным и наблюдатель может не ощутить характерного запаха этанола                                  |
| Психогенные псевдообмороки [28]                         | Падение выглядит как произвольный «бросок» на пол.<br>Больной приземляется на руки.<br>При попытке открыть глаза больному врач ощущает активное сопротивление со стороны век пациента.<br>Длительный приступ (15–30 мин).<br>Во время приступа глаза закрыты [29].<br>Отсутствуют повышенное потоотделение, бледность кожных покровов и тошнота [30]                                                                                                 |

В исследовании принимали участие 521 человек, которых разделили на 2 группы. Первая группа (275 человек) получала обычное лечение, в то время как 2-я (246 человек) получала методическое лечение в соответствии с рекомендациями ЕОК [5]. Пациентов исследовали в период с 2017-го по сентябрь 2019 г. Большинство были в возрасте 50 лет и старше (средний возраст  $63 \pm 17$  лет в группе обычного лечения и  $64 \pm 16$  лет в группе алгоритма обморока) и имели диагноз рефлекторного обморока или ОГ в соответствии с референсным стандартом.

Диагноз лечащего врача чаще совпадал с референсным диагнозом в группе рекомендаций по обмороку ( $n = 211,86\%$ ), чем в группе обычного лечения ( $n = 191,69\%$ ). Соответствие между диагнозом лечащего врача и референсным диагнозом улучшилось по всем основным диагностическим категориям, причем наиболее заметные улучшения наблюдались у пациентов с обмороками, связанными с АД.

Внедрение Руководящих принципов ЕОК 2018 г. по обморокам привело к повышению точности диагностики, снижению доли необъяснимых обмороков и уменьшению социальных издержек, т. е. к более качественному и доступному лечению [5].

Однако не каждый эпизод потери сознания является СС. Нужно проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как эпилепсия, метаболические нарушения (гипогликемия, гипоксия, гипервентиляция с гипокапнией), алкогольная или опиатная интоксикация, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные или внутримозговые кровоизлияния, «дроп-атаки», психогенные псевдообмороки и т. д. Клинические особенности при эпилептических припадках и СС представлены в табл. 3.

У молодых людей редко встречаются синкопальные состояния кардиогенной природы. Основная доля синкопе приходится на вазовагальные или ситуационные причины, из-за чего рекомендации РКО практически бесполезны, а рекомендации ЕОК требуют дорогостоящего оборудования, хотя и не дают высокого диагностического результата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вся суть диагностики заключается в исключении возможных причин развития синкопальных состояний. На сегодняшний день нет универсального алгоритма и методики диагностики, позволяющих быстро и точно установить причину их возникновения, что требует дальнейших исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Вклад каждого автора.** Г.Г. Кутелев, М.С. Тюрюпов — разработка общей концепции, дизайн исследования, итоговая правка статьи; А.А. Шершнева, В.П. Бутиков — анализ литературы, написание статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горохов С.С., Хотько Н.Г., Ермолкевич Р.Ф. Тилт-тест — «золотой стандарт» диагностики рефлекторных (нейромедиаторных) синкопе // Военная медицина. 2019. № 2 (51). С. 81–95. EDN: ZSTXFB
2. Напалков Д.А., Соколова А.А., Кондратюк М.Р., и др. Предикторы развития некардиогенных синкопальных состояний в молодом возрасте // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 3. С. 69–74. EDN: EIURIK doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-69-74
3. Обморок [синкопе] и коллапс [интернет]. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=17198> (дата обращения: 14.04.2024).
4. Ковалев Ю.Р., Курникова Е.А. Обморочные (синкопальные) состояния // Университетский терапевтический вестник. 2019. Т. 1, № 1. С. 115–127. EDN: QOHJUK
5. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 7. С. 130–194. EDN: YAOJOV doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-130-194
6. Бублий Ю.С. Синкопальные состояния у доноров крови // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. Т. 6. № 1. С. 102–106. EDN: ISALCF doi: 10.34883/PI.2020.6.1.010
7. Джигоева, О.Н., Резник, Е.В., Никитин, И.Г. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 2. С. 76–83. EDN: BYFQZV doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-76-83
8. Никитин И.Г., Джигоева О.Н., Дворников А.С., Резник Е.В. Учебное пособие. Диагностика и лечение синкопальных состояний. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2020. 48 с. ISBN 978-5-88458-486-0
9. Гаманович А.И., Швед Ж.З., Байда А.Г., и др. Синкопальные состояния: мультидисциплинарный взгляд на системную проблему // Медицинский журнал. 2022. № 3 (81). С. 70–76. EDN: GKRIMA doi: 10.51922/1818-426X.2022.3.70
10. Бердибеков Б.Ш. Обмороки: этиология, патофизиология, диагностика и лечение (по материалам рекомендаций американского и европейского обществ кардиологов) // Креативная кардиология. 2017. Т. 11. № 4. С. 361–375. EDN: MLVHYS doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-361-375



11. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Чепчерук О.Г. Вазовагальные синкопальные состояния: от основ патогенеза к лечению // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12, № 3. С. 114–122. EDN: ZEFXKH
12. Ковалев Ю.Р. Болезни аорты и периферических артерий. В кн.: Анисенкова А.Ю., Быценко В.С., Виноградов В.И., и др. Внутренние болезни в вопросах и ответах. 2004. С. 358–400. EDN: WEQRXR
13. Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Киктев В.Г., Хеймец Г.И. Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией: обзор литературы и клинический пример длительного наблюдения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17, № 2. С. 315–322. EDN: GEOQXU doi: 10.20996/1819-6446-2021-04-09
14. Барсуков А.В. Синкопальные состояния как сфера профессиональных интересов врача-кардиолога // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 251–259. EDN: YJMGCB
15. Ревизишли А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. № 4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bradiaritmii-i-narusheniya-provodimosti-klinicheskie-rekomendatsii-2020> (дата обращения: 08.07.2024).
16. Барсуков А.В., Чепчерук О.Г., Глуховской Д.В., и др. Динамика показателей барорефлекторной регуляции кровообращения в процессе тилт-теста у мужчин молодого возраста с вазовагальными обмороками в анамнезе // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 2. С. 158–168. EDN: IYCUDX
17. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Синкопальные состояния: определение, классификация, диагностика и лечение // Consilium medicum. 2012. Т. 14, № 2. С. 56–61. EDN: RSCNOZ
18. Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению синкопальных состояний // Военная медицина. 2012. № 3 (24). С. 120–127. EDN: RSDJMJ
19. Боровик А.С., Негуляев В.О., Тарасова О.С. и др. Нарушение барорефлекторной синхронизации артериального давления и сердечного ритма при ортостазе предшествует развитию вазовагального обморока // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 4. С. 71–78. EDN: DOOUYG doi: 10.1134/S0131164619040027
20. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Синдром каротидного синуса // Анналы аритмологии. 2015. Т. 12, № 2. С. 106–113. EDN: VCSWFB doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.6
21. Жучков Н.А., Куташов В.А. Синкопальные рефлекторные и кардиогенные состояния. Особенности диагностики и лечения // Центральный научный вестник. 2016. Т. 1, № 4 (4). С. 17–20. EDN: WELRPF
22. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Цибулькин Н.А., и др. Кардиогенные синкопальные состояния в практике терапевта // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 6. С. 913–917. EDN: WXTIMZ doi: 10.17750/KMJ2016-913
23. Бова А.А., Рудой А.С., Титкова Е.В. Синкопальные состояния: в помощь практикующему врачу. Сообщение 1 // Военная медицина. 2020. № 2 (55). С. 14–23. EDN: UUSKTБ
24. Чепчерук О.Г., Глуховский Д.В., Наумов К.М., Барсуков А.В. Состояние вегетативного обеспечения у мужчин с синкопальными состояниями в анамнезе в период длительной пассивной ортостатической пробы по данным спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 33. С. 164–165. EDN: ZBFLGH
25. Драпкина О.М., Алмазова И.И., Тельхигова А.А. и др. Клинический случай синкопе вазовагального генеза // Артериальная гипертензия. 2021. Т. 27, № 4. С. 464–471. EDN: MDQWJW doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-4-464-471
26. Хализова У.С., Семенова В.А., Богданова Т.М. Сердечные причины возникновения синкопальных состояний. В сб.: Week of Russian science (WERUS-2023). Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника. Саратов, 2023. С. 312–313. EDN: LUVQPQ
27. Кадочкина Н.Г., Родина Е.В., Саливончик А.П., Гавриленко Д.И. Клинический случай: кардиальный синкопе у пожилой пациентки // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2023. № 1 (29). С. 110–115. EDN: RRWNEJ doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-110-115
28. Скрипкина Н.А. Диагностика обмороков // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016. № 1. С. 18–24. EDN: VRDDLJ
29. Попов В.Л., Барсуков А.В., Сергеев А.И., Петров Р.В. Синкопальные состояния в практике судебно-медицинской экспертизы при расследовании дорожно-транспортных происшествий // Альманах судебной медицины. 2016. № 30 (38). С. 29–42.
30. Жиенбаева Б.С., Мажирова Т.Б. Пароксизмальные состояния у взрослых (Литературный обзор) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2021. № 3. С. 269–272. EDN: BUEYWE doi: 10.53065/kaznmu.2021.91.15.051

## REFERENCES

1. Gorokhov SS, Khotko NG, Ermolkevich RF. Tilt test — “gold standard” of diagnosis reflex (neurotransmitter) syncope. *Military medicine*. 2019;(2(51)):81–95. (In Russ.) EDN: ZSTXFB
2. Napalkov DA, Sokolova AA, Kondratyuk MR., et al. Predictors of the development of non-cardiogenic syncopal conditions at a young age // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(3):69–74. (In Russ.) EDN: EIURIK doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-69-74
3. Syncope and collapse [Internet]. ICD-10 — International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision. Available from: <https://mkb-10.com/index.php?pid=17198> (In Russ.)
4. Kovalev YR, Kournikova EA. Fainting (syncopal) states. *University therapeutic journal*. 2019;1(1):115–127. (In Russ.) EDN: QOHJUK
5. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):130–194. (In Russ.) EDN: YAOJOV doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-130-194
6. Bublik YuS. Syncopal states in blood donors. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020;6(1):102–206. (In Russ.) EDN: ISALCF doi: 10.34883/PI.2020.6.1.010

7. Dzhioeva ON, Reznik EV, Nikitin IG. Differential diagnostics of syncopal conditions. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(2):76–83. (In Russ.) EDN: BYFQZV doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-76-83
8. Nikitin IG, Dzhioeva ON, Dvornikov AS, Reznik EV. *Text-book. Diagnosis and treatment of syncopal conditions*. Moscow: Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education RNIMU named after N.I. Pirogov Publishing House; 2020. 48 p. ISBN 978-5-88458-486-0
9. Gamanovich AI, Shved ZhZ, Bayda AG, et al. Syncopal states: a multidisciplinary view of a systemic problem. *Medical journal*. 2022;(3(81)):70–76. (In Russ.) EDN: GKRIMA doi: 10.51922/1818-426X.2022.3.70
10. Berdibekov BSh. Syncope: etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment (based on the recommendations of the American and European Societies of Cardiology). *Creative Cardiology*. 2017;11(4):361–375. (In Russ.) EDN: MLVHYS doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-361-375
11. Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Chepcheruk OG. Vazovagal syncope: from the root of pathogenesis to treatment. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova*. 2017;3(12):114–122. (In Russ.) EDN: ZEFXKH
12. Kovalev YuR. Diseases of the aorta and peripheral arteries. In: Anisenkova AYU, Bytsenko VS, Vinogradov VI, et al. *Internal diseases in questions and answers*. 2004. P. 358–400. (In Russ.) EDN: WEQRXR
13. Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Kiktev VG, Kheimets GI. Treatment of vasovagal syncope occurring with asystole: a literature review and a clinical example of long-term follow-up. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2021;17(2):315–322. (In Russ.) EDN: GEOQXU doi: 10.20996/1819-6446-2021-04-09
14. Barsukov AV. Syncope as sphere of professional interests of cardiologist. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(3(55)):251–259. (In Russ.) EDN: YJMGCB
15. Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. Bradyarrhythmias and conduction disturbances. Clinical guidelines 2020 // Russian journal of cardiology. 2021;(4). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/bradiaritmii-i-narusheniya-provodimosti-klinicheskie-rekomendatsii-2020>
16. Barsukov AV, Chepcheruk OG, Glukhovskoy DV, et al. Baroreflex circulation regulation during tilt test in young males with a history of vasovagal syncope. *Arterial hypertension*. 2019;25(2):158–168. (In Russ.) EDN: IYCUDX doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-158-168
17. Fonyakin AV, Geraskina LA. Syncopal states: definition, classification, diagnosis and treatment. *Consilium medicum*. 2012;14(2): 56–61. (In Russ.) EDN: RSCNOZ
18. Bova AA. Current approaches to diagnosis and treatment of syncope. *Military medicine*. 2012;(3(24)):120–127. (In Russ.) EDN: RSDJMZ
19. Borovik AS, Negulyaev VO, Tarasova OS, et al. Violation of baroreflexive synchronization of blood pressure and heart rate in orthostasis precedes the development of vasovagal syncope // *Human Physiology*. 2019;45(4):71–78. (In Russ.) EDN: DOOUYG doi: 10.1134/S0131164619040027
20. Bokeria OL, Sergeev AV. Carotid sinus hypersensitivity. *Annals of arrhythmology*. 2015;2(12):106–113. (In Russ.) EDN: VCSWFB doi: 10.15275/annaritm.2015.2.6
21. Zhuchkov NA, Kutashov VA. Syncopal reflex and cardiogenic conditions. Features of diagnosis and treatment. *Central scientific bulletin*. 2016; 1(4(4)):17–20. (In Russ.) EDN: WELRPF
22. Abdrakhmanova AI, Amirov NB, Tsibul'kin NA, et al. Cardiogenic syncope in therapeutic practice. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):913–917. (In Russ.) EDN: WXTIMZ doi: 10.17750/KMJ2016-913
23. Bova AA, Rudoy AS, Titkova EV. Syncopal conditions: to help a general practitioner. Message 1. *Military medicine*. 2020;(2(55)): 14–23. (In Russ.) EDN: UUSKTB
24. Chepcheruk OG, Glukhovskoy DV, Naumov KM, Barsukov AV. The state of vegetative support in men with syncopal conditions in the anamnesis during a long-term passive orthostatic test according to the spectral characteristics of heart rate variability. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(S3):164–165. (In Russ.) EDN: ZBFLGH
25. Drapkina OM, Almazova II, Tel'khigova AA, et al. Clinical case of syncope of vasovagal genesis. *Arterial hypertension*. 2021;27(4):464–471. (In Russ.) EDN: MDQWJW doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-4-464-471
26. Khalizova US, Semenova VA, Bogdanova TM. Cardiac causes of syncopal conditions. In: *Week of Russian science (WERUS-2023). Collection of materials of the XII All-Russian Science Week with international participation, dedicated to the Year of the Teacher and Mentor*. Saratov, 2023. P. 312–313. (In Russ.) EDN: LUVQPQ
27. Kadochkina NG, Rodina EV, Salivonchik AP, Gavrilenko DI. Clinical case: cardiac syncope in an elderly patient. *Medical and biological problems of vital activity*. 2023;(1(29)):110–115. (In Russ.) EDN: RRWNEJ doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-110-115
28. Skripkina NA. Diagnosis of syncope. *Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2016;(1):18–24. (In Russ.) EDN: VRDDLJ
29. Popov VL, Barsukov AV, Sergeev AI, Petrov RV. Syncopal states in the practice of forensic medical examination in the investigation of road accidents. *Almanac of forensic medicine*. 2016;(30(38)):29–42. (In Russ.)
30. Zhienbayeva BS, Mahirova TB. Paroxysmal states in adults (Literary review). *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2021;(3):269–272. (In Russ.) EDN: BUEYWE doi: 10.53065/kaznmu.2021.91.15.051

## ОБ АВТОРАХ

**\*Марк Сергеевич Тюрюпов**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181;  
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Mark Sergeevich Tyuryupov**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181;  
e-mail: e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Арина Анатольевна Шершнева**, курсант;  
ORCID: 0009-0007-3002-1418; eLibrary SPIN: 3439-2092

**Владимир Петрович Бутиков**, доцент кафедры  
военно-морской терапии; eLibrary SPIN: 2132-6604

**Геннадий Геннадьевич Кутелев**, докт. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511;  
ResearcherID: KGM-7824-2024

## AUTHORS' INFO

**Arina A. Shershneva**, cadet;  
ORCID: 0009-0007-3002-1418; eLibrary SPIN: 3439-2092

**Vladimir P. Butikov**, Associate Professor of the Naval  
Therapy Department; eLibrary SPIN: 2132-6604

**Gennadiy G. Kutelev**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511;  
ResearcherID: KGM-7824-2024

УДК 620.187.3:[614.2+57.086.13]

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

# Метод электронной микроскопии в оценке качества криоконсервации клеток

В.В. Криштоп<sup>1</sup>, М.И. Лобанова<sup>2</sup>, Д.В. Овчинников<sup>1</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

За время своего существования электронная микроскопия стала одним из эталонных методов оценки структурно-функционального состояния клеток, тканей и органов, также была сформирована обширная доказательная база, позволяющая использовать ее в создании и формировании биобанка. Отбор источников для литературного обзора осуществлялся по ключевым словам на основе публикаций за последние 20 лет. Публикации, представленные в обзоре, были отобраны при помощи поиска в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и Scopus. Опираясь на зарубежный и отечественный опыт работы биобанков, можно выделить четыре направления, определяющих эффективность применения электронно-микроскопических исследований как компонента его работы. Во-первых, это контроль микробиологической обсемененности биологического образца. Эффективность электронной микроскопии по отношению к выявлению загрязненности биообразца бактериями, грибами и вирусами сравнима с эффективностью классических микробиологических методик. Во-вторых, это инструмент диагностики, позволяющий выявить или подтвердить наличие в образце патогенетического процесса, представляющего интерес для биобанкирования: опухолевый рост, атеросклеротическое поражение сосуда и др. В-третьих, это контроль качества криоконсервации образцов. Широкий спектр морфологических характеристик ультрамикроскопической структуры клеток и микроанатомических образований позволяет охарактеризовать качество криоконсервации, количественно оценить степень повреждений, что способствует унификации и стандартизации биобанкинга. Наибольшей информативностью в этом вопросе обладает трансмиссионная электронная микроскопия. В-четвертых, это основа для цифровизации полученных результатов и формирования междисциплинарного репозитория биобанка, что позволяет использовать технологии «big data» для фундаментальных исследований. Большое значение приобретает соответствие профиля биобанка экономическим, научным и отраслевым особенностям инфраструктуры отрасли или региона. Данные электронной микроскопии удачно комбинируются с результатами молекулярных исследований, что позволяет сформировать междисциплинарные базы метаданных, подходящие для межрегиональных и межотраслевых научных интеграций. Последнее позволяет использовать данные электронной микроскопии для решения широкого круга прикладных и междисциплинарных задач. Вышеперечисленное позволяет рассматривать методы сканирующей и трансмиссионной микроскопии в качестве одних из ключевых при развитии биобанкирования в регионе.

**Ключевые слова:** биобанкинг; загрязненность; инфраструктура; криоконсервация; патогены; повреждение клеток; электронная микроскопия.

## Как цитировать

Криштоп В.В., Лобанова М.И., Овчинников Д.В., Семенов А.А., Глушаков Р.И. Метод электронной микроскопии в оценке качества криоконсервации клеток // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 361–371. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

# Electron microscopy method in assessing the quality of cell cryopreservation

Vladimir V. Chrishtop<sup>1</sup>, Maya I. Lobanova<sup>2</sup>, Dmitriy V. Ovchinnikov<sup>1</sup>,  
Aleksey A. Semenov<sup>1</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Main Military-Medical Department, Moscow, Russia

## ABSTRACT

During its existence, electron microscopy has become one of the reference methods for assessing the structural and functional state of cells, tissues and organs, and an extensive evidence base has been formed that allows its use in the creation and formation of a biobank. The selection of sources for the literature review was carried out using keywords based on publications over the past 20 years. The publications presented in the review were selected by searching the eLIBRARY.RU, PubMed and Scopus databases. Based on foreign and domestic experience in the work of biobanks, we can distinguish four areas that determine the effectiveness of the use of electron microscopy studies as a component of its work. Firstly, it is control of microbiological contamination of a biological sample. The effectiveness of electron microscopy in detecting contamination of a biological sample with bacteria, fungi and viruses is comparable to the effectiveness of classical microbiological techniques. Secondly, it is a diagnostic tool that allows you to identify or confirm the presence in a sample of a pathogenetic process that is of interest for biobanking: tumor growth, atherosclerotic vessel damage, etc. Thirdly, it is quality control for cryopreservation of samples. A wide range of morphological characteristics of the ultramicroscopic structure of cells and microanatomical formations makes it possible to characterize the quality of cryopreservation and quantify the degree of damage, which contributes to the unification and standardization of biobanking. Transmission electron microscopy is the most informative in this matter. Fourthly, this is the basis for digitalization of the results obtained and the formation of an interdisciplinary biobank repository, which allows the use of “big data” technologies for fundamental research. The compliance of the biobank profile with the economic, scientific and industrial characteristics of the infrastructure of the industry or region is of great importance. Electron microscopy data are successfully combined with the results of molecular studies, which allows the formation of interdisciplinary metadata databases suitable for interregional and interdisciplinary scientific integrations. The latter makes it possible to use electron microscopy data to solve a wide range of applied and interdisciplinary problems. The above allows us to consider scanning and transmission microscopy methods as one of the key methods in the development of biobanking in the region.

**Keywords:** biobanking; cell damage; contamination; cryopreservation; electron infrastructure; microscopy; pathogen.

## To cite this article

Chrishtop VV, Lobanova MI, Ovchinnikov DV, Semenov AA, Glushakov RI. Electron microscopy method in assessing the quality of cell cryopreservation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):361–371. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

Received: 12.05.2024

Accepted: 16.07.2024

Published: 30.09.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

# 评估细胞冷冻质量的电子显微镜方法

Vladimir V. Chrishtop<sup>1</sup>, Maya I. Lobanova<sup>2</sup>, Dmitriy V. Ovchinnikov<sup>1</sup>,  
Aleksey A. Semenov<sup>1</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Main Military-Medical Department, Moscow, Russia

## 摘要

电子显微镜问世以来，已成为评估细胞、组织和器官结构和功能状态的参考方法之一，并建立了广泛的证据基础，可用于构建和发展生物样本库。文献综述的资料来源是根据过去 20 年的出版物按关键词进行选择。通过在 eLIBRARY.RU、PubMed 和 Scopus 数据库中进行搜索，选择了本综述中介绍的出版物。根据国外和国内生物库的经验，可以确定四个方面决定了电子显微镜研究在生物样本库工作中的应用有效性。首先是对生物样本微生物污染的控制。电子显微镜检测生物样本中细菌、真菌和病毒污染的效率与传统微生物技术的效率相当。其次，它是一种诊断工具，用于检测或确认样本中是否存在生物样本库所关注的病理过程：肿瘤生长、血管粥样硬化病变等。第三，它是样本冷冻保存的质量控制。细胞和微解剖结构的超显微形态特征范围广泛，可以对冷冻保存的质量进行定性，对损伤程度进行量化，这有助于生物样本库的统一和标准化。透射电子显微镜在这方面的信息量最大。第四，它是所获成果数字化和建立跨学科生物库的基础，支持将“大数据”技术用于基础研究。非常重要的一点是，生物样本库的配置需要符合相关行业或地区基础设施的经济、科学和部门特征。电子显微镜数据可与分子研究成果相结合，形成了跨学科元数据基础，适用于跨地区和跨学科的科学整合。后者可使电子显微镜数据用于解决广泛的应用和跨学科问题。综上所述，我们可以认为扫描和透射显微镜方法是该地区发展生物库的关键方法之一。

**关键词：**生物库；污染；基础设施；低温保存；病原体；细胞损伤；电子显微镜。

## To cite this article

Chrishtop VV, Lobanova MI, Ovchinnikov DV, Semenov AA, Glushakov RI. 评估细胞冷冻质量的电子显微镜方法. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):361–371. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar631875>

Received: 12.05.2024

Accepted: 16.07.2024

Published: 30.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из распространенных ошибок в толковании термина «биобанк» является представление его в качестве произвольного сбора большей или меньшей коллекции биологических образцов. В то же время понятие «биобанк» включает в себя медицинскую и юридическую информацию о донорах биологического материала, а также результаты исследований доноров и биологических образцов при помощи комплекса биомедицинских технологий [1]. Однако федерального закона по биобанкированию, который мог бы на законодательном уровне собрать воедино и утвердить стандарты биобанкирования в России, пока нет [2]. Это определяет актуальность научного поиска оптимального набора технологий, способных обеспечить эффективное функционирование биобанков РФ. В настоящий момент российские биобанки находятся в процессе формирования собственных коллекций и проведения их клинического аннотирования [3].

Одной из технологий с широким спектром применения, входящей в студенческие образовательные программы, посвященные биобанкингу тканей и органов, и вместе с тем ставшей «золотым стандартом» для оценки структурно-функциональных изменений клетки и внутриклеточных структур, является электронно-микроскопическое исследование [4, 5].

Однако как в России, так и за рубежом широкого внедрения в алгоритмы биобанкирования методы электронной микроскопии не получили. Использование ее носит несистемный характер и часто связано с отдельными процессами, которые находятся в компетенции того или иного специалиста. Часто метод выполняет уточняющие функции, например при анализе опухолей и микробиологических исследованиях.

**Цель** — систематизировать литературные данные о роли методов электронной микроскопии в биобанкинге биологических объектов.

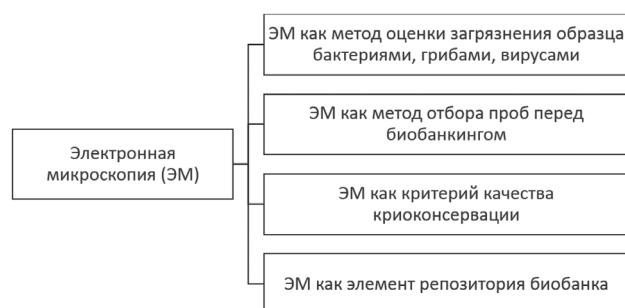
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор литературных источников осуществлялся по ключевым словам на основе публикаций за последние 20 лет. Публикации, представленные в обзоре, были отобраны при помощи поиска в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и Scopus следующих слов в комбинации или одиночно: биобанкинг, электронная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), просвечивающая электронная микроскопия или трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). Критериями включения в обзор со стороны экспериментальных работ было соответствие этическим нормам, правилу трех R, использованию методов статистического анализа с применением критериев достоверности; со стороны клинических работ — наличие рандомизированных клинических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей стране сформировался ряд биобанков, первый из которых Биобанк ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России — исследовательский популяционно-нозологический биобанк, который основан в 2014 г. С 2017 г. член ISBER, с 2018 г. — член российской Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию. На базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России регулярно проходят научные заседания ассоциации, успешно проведен полноценный курс обучения «Основы биобанкирования» для врачей и научных сотрудников [6]. Это позволяет использовать его в качестве эталона при оценке роли электронно-микроскопических исследований в сложившемся институте биобанкирования. Одним из важных объектов биобанка являются образцы цельной крови, сыворотки и плазмы крови [7]. Для характеристики функционирования ряда метаболических систем образцов сыворотки крови в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России используются биохимические исследования, также применяются полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ (ПЦР- и ИФА-диагностика) [8, 9]. Создано специальное «Программное обеспечение для обмена данными между медицинской информационной системой и биобанком», объединяющее базу данных медицинской информационной системы «Медиалог» с лабораторной информационной системой и биобанком. Благодаря этому в рамках сплошного биобанкирования формируется масштабная коллекция подробно аннотированных биобразцов, интегрированная с электронной историей болезни, включающая широкий набор данных о пациенте (клинических, инструментальных, лабораторных, социально-демографических) [7]. Среди них данные об основном и сопутствующих диагнозах (для 100 % пациентов), данные лабораторных анализов (100 %), инструментальных методов обследования, в частности электрокардиограммы (100 %), эхокардиографии (76,8 %), суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру (59,8 %), эзофагогастродуоденоскопии (27,3 %) и др. [10]. При биобанкировании опухолевого материала, участка, вырезанного патологоанатомом, в базу данных дополнительно вносятся результаты гистологического анализа [11]. Анализ результатов литературного поиска позволил выделить четыре основных направления использования электронной микроскопии в биобанкинге, согласно которым структурирована наша работа (см. рисунок).

Первое направление — это исключение микробиологической обсемененности биологического образца патогенными микроорганизмами. Загрязнение или контаминация образца — это процесс попадания (иногда случайный) в среды, ткани или материалы биологических, физических или химических загрязнителей или рост вредоносных инфекционных агентов, таких как бактерии, грибы, вирусы, прионы, простейшие [12]. Также часть



**Рисунок.** Основные направления применения электронной микроскопии в биобанкинге

**Figure.** Main areas of application of electron microscopy in biobanking

биопроб, структур, в норме контактирующих с внешней средой (с поверхностью тела, полостей, каналов и отверстий организма), может содержать сапрофитную микрофлору.

В сравнительном исследовании эмбрионов кроликов, где загрязненность биологических образцов микроорганизмами и нитчатыми грибами определялась, с одной стороны, стандартными методами культивирования в селективных средах в комплексе с API-тестом, а с другой — с помощью сканирующей электронной микроскопии различий в чувствительности выявлено не было. Среди загрязнителей присутствовали *Salmonella enterica Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Aspergillus brasiliensis*. В исследовании бактериальной обсемененности донорских зубов методами СЭМ удалось выявить разные варианты биопленки: единичные кокки; биопленку, состоящую из спирохет; плотную и однородную биопленку, состоящую преимущественно из бацилл; биопленку, содержащую спирохеты и бациллы вместе, что позволяет предположить присутствие *Treponema spp.* и *Lactobacillus spp.*, встроенных в матрицу внеклеточных полимерных веществ биопленки; биопленку, организованную в виде сотовых структур. Данные, полученные с помощью СЭМ, совпали с результатами микробиологического анализа [13].

Риск вирусного заражения представляет опасность для всех видов биоматериалов, поступающих в биобанк, как человеческого, так и животного происхождения. Источники заражения могут быть либо эндогенными, либо экзогенными. Вирусы могут попасть в биообразцы при процедурах биобанкирования. Учитывая роль биобанкинга в фундаментальных исследованиях и практической медицине, это может представлять опасность как для пациентов, так и для результатов фундаментальных исследований, поэтому набор тестов для обнаружения вирусов должен включать в себя электронно-микроскопическое исследование.

Второе направление рассматривает электронную микроскопию в качестве инструментария, позволяющего получить интересующий нас биообразец. Это становится востребованным при заборе образцов при онкологических заболеваниях, атеросклеротическом поражении сосудов

и сердца и биобанкинге экзосом и др., когда патоморфологический субстрат распределен по ткани неравномерно и визуально подтвердить его наличие не всегда представляется возможным [14].

Третье направление применения электронной микроскопии. При использовании методов электронной микроскопии с целью контроля качества криоконсервации оптимально использовать незамороженные биообразцы, которые будут выступать в качестве эталона для исключения влияния пробоподготовки на выявленные качественные морфологические характеристики или на данные количественной морфометрии (см таблицу).

Также вышеперечисленные изменения могут быть оценены не только качественно, но и количество — как процент клеток, имеющих те или иные повреждения [17].

Базальная мембрана представляет собой важную структуру, от сохранности которой зависят жизнеспособность и функциональное состояние эпителиальных клеток. Равномерный ход указывает на сохранность базальной мембраны при ТЭМ после криоконсервации [27]. Нарушение сохранности эндотелиальной выстилки, разволокнение базальной мембраны при СЭМ являются признаками повреждения сосудистого русла после криоконсервации [31]. На это также указывают локальные микротрещины между коллагеновыми волокнами или разволокнение пучков коллагена при СЭМ [32].

Для сердечного клапана существует специальная классификация выраженности повреждения после криоконсервации на основе данных СЭМ [33]:

Категория I. Практически отсутствует как эндотелий, так и базальная мембрана, обнажены коллагеновые волокна.

Категория II. Базальная мембрана преимущественно покрывает каркас клапана, а эндотелий в значительной степени отсутствует.

Категория III. Эндотелий практически не поврежден.

Четвертое направление использования электронной микроскопии в биобанкинге самое широкое. С позиции исследователей-микроскопистов, очевидным преимуществом тесного сотрудничества с биобанком является возможность получить доступ к максимально широкому спектру биоматериалов человека и редких клинических случаев. Это снимает одну из ключевых проблем медико-биологических исследований, а именно проблему релевантности знаний, полученных на лабораторных моделях животных. Среди принципиально новых результатов, полученных благодаря работе с биобанком: обнаружение миелиносомоподобных везикул в сустентоцитах (клетки Сертоли) (Germetheque Biobank, Rennes) в семенной жидкости человека; разработка электронно-микроскопической методики выделения аденокарциномы из других случаев немелкоклеточного рака легких (PSMAR-Biobank, Barcelona, Spain), когда данные иммуногистохимии сомнительны; благодаря обнаружению микроворсинок на поверхностях опухолевых клеток было выявлено уменьшение диаметра липопротеинов низкой плотности (UC Davis

**Таблица.** Критерии структурно-функционального повреждения биологического материала после разморозки  
**Table.** Criteria for structural and functional damage to biological material after defrosting

| Клетка            | Структура и ее изменения при повреждении                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фибробласты       | Изменение формы тела клетки, повреждение клеточной оболочки при СЭМ [15]                                                                                                                                                                                                                                     |
|                   | Частичные разрывы мембран и выраженная вакуолизация митохондрий [16]                                                                                                                                                                                                                                         |
|                   | Значительное снижение количества вакуолей и гранул секрета при ТЭМ [15]                                                                                                                                                                                                                                      |
|                   | «Набухание», деформация клеточной оболочки в форме бугорчатых выпячиваний, потеря аксонемных дублетов при ТЭМ [17]                                                                                                                                                                                           |
| Сперматозоиды     | Разрывы, сколы клеточной оболочки, сколы жгутика, изогнутость или свернутые жгутики [18]                                                                                                                                                                                                                     |
|                   | Маргинальная конденсация хроматина. Апоптотическое ядро [19]                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                   | Митохондрии с электронно-просветленным матриксом и отсутствием крист при ТЭМ [20]                                                                                                                                                                                                                            |
|                   | Разрывы и отслоение акросомальной части клеточной оболочки при СЭМ [21]                                                                                                                                                                                                                                      |
| Сперматогонии     | Утрата части клеточной оболочки или полная утрата акросомы [22]                                                                                                                                                                                                                                              |
|                   | Разрушение мембран акросом при ТЭМ [23]                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                   | Потеря межклеточных контактов, гиперконденсация ядерного хроматина, фрагментация хроматина, сморщивание ядер. Расширение крист, разрушение наружной мембраны митохондрий, неоднородность электронной плотности матрикса, наличие более темных и более светлых участков. Вакуолизация цитоплазмы при ТЭМ [24] |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Гепатоциты        | Шероховатая, бугристая поверхность при СЭМ указывает на гибель или старение клетки [25]                                                                                                                                                                                                                      |
| Тироциты          | Снижение числа митохондрий и фрагментация их крист.                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   | Просветление митохондриального матрикса [26]                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Эндотелиоциты     | Разрушение липидных структур фенестр при ТЭМ [27]                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Мегакариоциты     | Изменение формы тела клетки, количества и длины отростков при СЭМ [28]                                                                                                                                                                                                                                       |
| Опухолевые клетки | Низкий контраст десмосом с цитоплазмой, размытость их границ, частичное или полное размытие межклеточных границ свидетельствуют о повреждении клеточных мембран при ТЭМ [29]                                                                                                                                 |

*Примечание.* Вышеописанные характеристики могут быть выражены только в центральных или только в периферических зонах биологического образца, поэтому их следует исследовать отдельно [30].

Alzheimer’s Disease Research Center biobank) у пациентов с болезнью Альцгеймера; обнаружены механизмы дегенерации барабанной струны (Swedish biobank legislature) при хроническом среднем отите и повреждения ооцитов при замораживании [34–37].

Образцы, хранящиеся в биобанке в комплексе с ультраструктурным электронно-микроскопическим анализом, должны быть охарактеризованы при помощи других морфологических методов, таких как классическая гистология, иммуногистохимия, гибридизация *in situ*, а также клинико-лабораторных методов и молекулярного анализа ДНК, РНК, белков и метаболитов [38]. Чтобы обеспечить возможность цифровизации широкого спектра различных количественных морфологических параметров, таких как количество, объемы, длины или площади поверхности различных клеточных и тканевых структур, при помощи методик стереологического анализа необходимо рандомизировать плоскости срезов гистологических образцов органов и тканей [39, 40]. В ряде биобанков России коллекции биообразцов не являются статичными и часть образцов изымается из коллекций и включается в научно-исследовательские программы [41]. В случае если полноценная цифровизация не проведена, полная утрата

образца снижает потенциал междисциплинарных и межрегиональных коллабораций биобанка.

Биобанк представляет собой многоаспектное явление, включающее в себя медико-технологические, информационные и организационные аспекты [42]. Основой для возникновения биобанков могут быть патологоанатомические базы данных, как это было в Южной Альберте (Канада), когда архив биопсий почек с результатами гистологического и электронно-микроскопического исследований, сформировавшийся еще в конце 1970-х гг., стал основой для создания Биобанка молекулярной классификации заболеваний почек в Университете Альберта (Калгари, Канада) [43]. Фундаментальной целью биобанков является предоставление научному сообществу доступа к биоматериалам для научного исследования и уже полученным на его основе данным коллег, любого возможного научного профиля. Последнее формирует дополнительную ценность биобанков как центров научной инфраструктуры, базиса мультидисциплинарных научных исследований и межрегиональных коллабораций. С этих позиций важным компонентом успешности является интеграция биобанка не только в научную, но и в экономическую инфраструктуру региона [44]. Например, создание биобанка



возле центральной точки социально-экономической деятельности Танзании, ориентированной на международный уровень, — спортивной инфраструктуры, расположенной вокруг горы Килиманджаро, самой высокой горы Африки (5895 м). Коллекция биоптатов четырехглавой мышцы бедра и образцы венозной крови у альпинистов, гидов и носильщиков до и после восхождения на Килиманджаро и у участников Килиманджарского марафона до и после забега формирует представления о последовательности событий в процессах физиологической акклиматизации и адаптации, ранних изменений в структуре и функции основных детерминант транспорта кислорода через миоглобин, а также утилизации кислорода митохондриями скелетных мышц на основе таких показателей, как субклеточная локализация, распределение, размер и объемная доля митохондрий, полученных при помощи электронной микроскопии [45].

Очевидным преимуществом биобанка, является возможность проведения научных исследований «широким фронтом», используя мультидисциплинарный подход [46]. Эффективное исследование межорганных корреляций при сахарном диабете стало возможным благодаря работе Munich MIDY Pig Biobank, который обеспечил симметричность морфологических и молекулярных исследований. Благодаря этому удалось объединить исследования классической гистологии, иммуногистохимической, электронной микроскопии, количественный морфологический анализ с исследованиями РНК-, протео- и метаболомного профиля относительно максимально широкого списка органов и анатомических образований. В его состав входят: миокард правого и левого желудочков, предсердий; клапаны сердца; грудная и брюшная аорты; сонные артерии; яремные вены; коронарные сосуды; перегородка носа; гортань; трахея (проксимальная, медиальная и дистальная части); главные бронхи; желчный пузырь; паренхимы легких, печени, поджелудочной железы, языка, нижнечелюстной и околоушной слюнных желез, проксимального и дистального отделов пищевода, кардиальной части, дна и пилорической части желудка, тощей, двенадцатиперстной, подвздошной, слепой, ободочной кишок; илеоцекальный клапан; брыжеечные и подвздошно-ободочные лимфатические узлы; кора и внутренняя зона мозгового вещества почек; проксимальный, медиальный и дистальный отделы мочеточника; тело и треугольник мочевого пузыря; уретра; яичник; матка; влагалище; селезенка; тимус; красный костный мозг грудины; глоточная миндалина; паховые и подмышечные лимфатические узлы; щитовидная железа; гипофиз надпочечник; неокортекс; кора мозжечка; хвостатое ядро; таламус гиппокамп; гипоталамус; мост; стандартные гистологические срезы лобной доли головного мозга; тройничные ганглии; блуждающий, седалищный, общий малоберцовый, лучевой, локтевой, большеберцовый нервы; симпатический ствол; все отделы спинного мозга; кожа живота, спины, внутренней и наружной поверхности передних и задних конечностей;

молочная железа; подкожная жировая клетчатка живота и спины; висцеральная жировая ткань; мезентериальная и околопочечная жировая ткани; трехглавая мышца плеча; ягодичная мышца; самая длинная мышца поясницы; диафрагма; бедренная, лучевая, локтевая, большеберцовая кости; локтевой отросток; синовиальная оболочка коленного сустава; стекловидное тело глаза, хрусталик, сетчатка, глазное дно [47]. Проведенные исследования сформировали обширнейшую базу метаданных, для анализа которой требуются и принципиально новые подходы, использующие технологии «big data», что органично связано с необходимостью цифровизации, каталогизации и количественной оценки результатов микроскопии биобразцов биобанка [48].

Эти огромные объемы оцифрованных морфологических данных очень подходят для беспристрастного (автоматического) анализа изображений [49]. Они становятся основой для разработки скриптов для автоматической идентификации островков Лангерганса [50]. Кроме того, появляются алгоритмы машинного обучения на основе изображений для характеристики состава измененной поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа [51].

Полученные данные благодаря коммуникациям в сети Интернет, как это реализовано Network for Pancreatic Organ donors with Diabetes (nPOD; [www.nanotomey.org](http://www.nanotomey.org)), предоставляет широкому кругу специалистов доступ к обширной базе электронограмм, стимулирует разработку программного обеспечения для их количественного анализа, обеспечивает коллаборацию исследователей, работающих в области протеомики, визуализационной масс-цитометрии и др. [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За время своего существования электронная микроскопия стала одним из эталонных методов оценки структурно-функционального состояния клеток. Опираясь на зарубежный опыт работы биобанков, можно выделить четыре направления, определяющих успешность ее применения. Во-первых, это исключение микробиологической обсемененности биологического образца. Эффективность электронной микроскопии по отношению к выявлению в биобразцах бактерий, грибов и вирусов сравнима с эффективностью классических микробиологических методик. Во-вторых, это инструмент диагностики, позволяющий выявить наличие в образце патогенетического процесса, представляющего интерес для биобанкирования. В-третьих, это контроль качества криоконсервации образцов. Широкий спектр морфологических характеристик позволяет охарактеризовать его качество, что способствует унификации и стандартизации биобанкинга. В-четвертых, это основа для цифровизации полученных результатов и формирования междисциплинарного репозитория биобанка как элемента научной и медицинской инфраструктуры. По мнению авторов, вышеперечисленное позволяет



рассматривать методы сканирующей и трансмиссионной микроскопии в качестве одних из ключевых при развитии биобанкирования в регионе, несмотря на их вспомогательный характер в мировом биобанкировании и весьма скромную представленность в отечественном.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Annaratone L., De Palma G., Bonizzi G., et al. Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients // *Virchows Arch.* 2021. Vol. 479, N 2. P. 233–246. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0
2. Долудин Ю.В., Борисова А.Л., Покровская М.С., и др. Современные передовые практики и рекомендации по биобанкированию // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. Т. 64, № 12. С. 769–776. EDN: UPJHRW doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776
3. Мешков А.Н., Ярцева О.Ю., Борисова А.Л., и др. Концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022. Т. 21, № 11. С. 6–12. EDN: ODHEXV doi: 10.15829/1728-8800-2022-3417
4. Seidler D., Karliková M., Topolčan O., et al. Establishing Biobanking in Medical Curricula—The Education Program «Precision Medicine International» (eduBRoTHER) // *Biopreserv Biobank.* 2023. Vol. 21, N 2. P. 200–207. doi: 10.1089/bio.2022.0088
5. Голышев С.А., Казаков Е.П., Киреев И.И., и др. Микроскопия мягкого рентгеновского диапазона в клеточной биологии: современное состояние, вклад и перспективы // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2023. Т. 15, № 4. С. 32–43. EDN: YFZJPP doi: 10.32607/actanaturae.26551
6. Драпкина О.М. Российская «Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию» — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 6. С. 131–133. EDN: ULGKHX doi: 10.15829/1728-8800-2020-2757
7. Борисова А.Л., Копылова О.В., Покровская М.С., и др. Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра как потенциал для широкого спектра научных исследований. Часть I. Организационно-методические аспекты // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023. Т. 22, № 11. С. 57–63. EDN: BGDIYT doi: 10.15829/1728-8800-2023-3749
8. Козлова В.А., Метельская В.А., Покровская М.С., и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 6. С. 149–157. EDN: CTRLRI doi: 10.15829/1728-8800-2020-2736
9. Покровская М.С., Борисова А.Л., Кондрацкая В.А., и др. Подходы к автоматизации преаналитического этапа круп-

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

**Вклад авторов.** В.В. Криштоп — написание текста; М.И. Лобанова — сбор и обработка данных; Д.В. Овчинников — концепция и дизайн исследования; А.А. Семенов — обработка материала; Р.И. Глушаков — работа с иностранными источниками. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

- номасштабных научных исследований в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022. Т. 21, № 11. С. 71–78. EDN: NZXXFL doi: 10.15829/1728-8800-2022-3404
10. Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С., и др. Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра как потенциал для широкого спектра научных исследований. Часть II. Особенности и первые результаты формирования аннотированной коллекции биоматериала // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023. Т. 22, № 11. С. 64–73. EDN: VFFYDN doi: 10.15829/1728-8800-2023-3799
11. Самохина И.В., Сагакянц А.Б. Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 6. С. 184–190. EDN: ZFFBJX doi: 10.15829/1728-8800-2020-2741
12. Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И., и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 6. С. 134–148. EDN: JLZTWL doi: 10.15829/1728-8800-2020-2710
13. Curylofo-Zotti F.A., Lorencetti-Silva F., de Almeida Coelho J., et al. Human teeth biobank: Microbiological analysis of the teeth storage solution // *Microsc. Res. Tech.* 2018. Т. 81, N 3. P. 332–337. doi: 10.1002/jemt.22984
14. Mora E.M., Álvarez-Cubela S., Oltra E. Biobanking of Exosomes in the Era of Precision Medicine: Are We There Yet? // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 17, N 1. P. 13. doi: 10.3390/ijms17010013
15. Arantes L.G., Tonelli G.S.S.S., Martins C.F., Bão S.N. Cellular Characterization and Effects of Cryoprotectant Solutions on the Viability of Fibroblasts from Three Brazilian Wild Cats // *Biopreserv Biobank.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 11–18. doi: 10.1089/bio.2020.0059
16. Sui Y., Fan Q., Wang B., et al. Ice-free cryopreservation of heart valve tissue: The effect of adding MitoQ to a VS83 formulation and its influence on mitochondrial dynamics // *Cryobiology.* 2018. Vol. 81. P. 153–159. doi: 10.1016/j.cryobiol.2018.01.008
17. Keskin N., Erdogan C., Bucak M.N., et al. Cryopreservation Effects on Ram Sperm Ultrastructure // *Biopreserv Biobank.* 2020. Vol. 18, N 5. P. 441–448. doi: 10.1089/bio.2020.0056
18. Bezerra L.G.P., Souza A.L.P., Silva H.V.R., et al. Ultrastructural description of fresh and frozen/thawed sperm derived from collared peccaries (*Pecari tajacu* Linnaeus, 1758) // *Microsc. Res. Tech.* 2018. Vol. 81, N 11. P. 1301–1309. doi: 10.1002/jemt.23138
19. Mohammed A.K., Khalil W.A., Youssef H.F., et al. Influence of adding zeolite loaded with different charges to semen extender on

- sperm quality in rabbits after cryopreservation // *Cryobiology*. 2021. Vol. 103. P. 107–115. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.08.005
20. Keros V., Rosenlund B., Hultenby K., et al. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20, N 6. P. 1676–1687. doi: 10.1093/humrep/deh797
21. Muchlisin Z.A., Siti Azizah M.N. Influence of cryoprotectants on abnormality and motility of baung (*Mystus nemurus*) spermatozoa after long-term cryopreservation // *Cryobiology*. 2009. Vol. 58, N 2. P. 166–169. doi: 10.1016/j.cryobiol.2008.11.010
22. Ismail A.A., Abdel-Khalek A.E., Khalil W.A., El-Hairiry M.A. Influence of Adding Green Synthesized Gold Nanoparticles to Tris-Extender on Sperm Characteristics of Cryopreserved Goat Semen // *Journal of Animal and Poultry Production*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 39–45. doi: 10.21608/jappmu.2020.78854
23. Abdelnour S.A., Hassan M.A.E., Mohammed A.K., et al. The Effect of Adding Different Levels of Curcumin and Its Nanoparticles to Extender on Post-Thaw Quality of Cryopreserved Rabbit Sperm // *Animals (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 9. P. 1508. doi: 10.3390/ani10091508
24. Keros V., Rosenlund B., Hultenby K., et al. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20, N 6. P. 1676–1687. doi: 10.1093/humrep/deh797
25. Magalhães R., Nugraha B., Pervaiz S., et al. Influence of cell culture configuration on the post-cryopreservation viability of primary rat hepatocytes // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, N 3. P. 829–836. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.015
26. Shiloh H., Iancu T.C., Sheinfeld M., Kraiem Z. The influence of cryopreservation on the ultrastructural morphology of human thyroid cells // *Cryobiology*. 1987. Vol. 24, N 4. P. 303–310. doi: 10.1016/0011-2240(87)90034-4
27. Snijders M.L.H., Zajec M., Walter L.A.J., et al. Cryo-Gel embedding compound for renal biopsy biobanking // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 15250. doi: 10.1038/s41598-019-51962-8
28. Pogozhykh D., Eicke D., Gryshkov O., et al. Towards Reduction or Substitution of Cytotoxic DMSO in Biobanking of Functional Bioengineered Megakaryocytes // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 20. P. 7654. doi: 10.3390/ijms21207654
29. Babel M., Mamilos A., Seitz S., et al. Compared DNA and RNA quality of breast cancer biobanking samples after long-term storage protocols in –80 °C and liquid nitrogen // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 14404. doi: 10.1038/s41598-020-71441-9
30. Skogseth H., Eikvik T.M., Tvedt K.E., et al. Can Drying Be an Alternative Tissue Preservation Method in Cancer Research Biobanking? // *Drying Technology* 2014. Vol. 32, N 6. P. 713–719. doi: 10.1080/07373937.2013.858262
31. Burkert J., Krs O., Vojáček J., et al. Cryopreserved semilunar heart valve allografts: leaflet surface damage in scanning electron microscopy // *Zentralbl. Chir.* 2008. Vol. 133, N 4. P. 367–373. doi: 10.1055/s-2008-1076872
32. Pfizner R., Barecka D., Pawlikowski M., et al. Influence of Cryopreservation on Structural, Chemical, and Immunoenzymatic Properties of Aortic Valve Allografts // *Transplant. Proc.* 2018. Vol. 50, N 7. P. 2195–2198. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.04.025
33. Smit F.E., Bester D., van den Heever J.J., et al. Does prolonged post-mortem cold ischemic harvesting time influence cryopreserved pulmonary homograft tissue integrity? // *Cell Tissue Bank*. 2015. Vol. 16, N 4. P. 531–544. doi: 10.1007/s10561-015-9500-2
34. Yefimova M., Bere E., Neyroud A.S., et al. Myelinosome-like vesicles in human seminal plasma: A cryo-electron microscopy study // *Cryobiology*. 2020. Vol. 92. P. 15–20. doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.09.009
35. Albero-González R., Munné-Collado J., Pijuan L., et al. Complementary value of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A potential role for electron microscopy in the era of targeted therapy // *Ultrastruct. Pathol.* 2019. Vol. 43, N 6. P. 237–247. doi: 10.1080/01913123.2019.1692118
36. Zheng J.J., Hong B.V., Agus J., et al. Alzheimer's Disease Patients, Especially ApoE4 Carriers, Have Significantly Reduced High-density Lipoprotein Particle Size Revealed by Negative-stained Transmission Electron Microscopy // *Alzheimer's Dement.* 2022. Vol. 18. Art. e063375. doi: 10.1002/alz.063375
37. Amstislavsky S., Mokrousova V., Brusentsev E., et al. Influence of Cellular Lipids on Cryopreservation of Mammalian Oocytes and Preimplantation Embryos: A Review // *Biopreserv. Biobank*. 2019. Vol. 17, N 1. P. 76–83. doi: 10.1089/bio.2018.0039
38. Blutke A., Wanke R. Sampling Strategies and Processing of Biobank Tissue Samples from Porcine Biomedical Models // *J. Vis. Exp.* 2018. N 133. Art. e57276. doi: 10.3791/57276
39. Albl B., Haesner S., Braun-Reichhart C., et al. Tissue Sampling Guides for Porcine Biomedical Models // *Toxicol. Pathol.* 2016. Vol. 44, N 3. P. 414–420. doi: 10.1177/0192623316631023
40. Gundersen H.J.G., Mirabile R., Brown D., Boyce R.W. Stereological principles and sampling procedures for toxicologic pathologists. In: Haschek W.M., Rousseaux C.G., Wallig M.A., Bolon B., Ochoa R., eds. *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*. London: Academic Press, 2013. P. 215–286. ISBN: 9780124157590 doi: 10.1016/B978-0-12-415759-0.00008-X
41. Духова Н.Н., Самборский С.М., Гривцова Л.Ю., и др. Онкологический биобанк НМИЦ радиологии // *Евразийское Научное Объединение*. 2020. № 8–3(66). С. 143–144. EDN: FTDARW
42. Епифанова Е.В. Публично-правовое регулирование системы медицинских биобанков: постановка проблемы // *Юридический вестник Кубанского государственного университета*. 2022. № 2. С. 87–92. EDN: UJLWKS doi: 10.31429/20785836-14-2-87-92
43. Muruve D.A., Mann M.C., Chapman K., et al. The biobank for the molecular classification of kidney disease: research translation and precision medicine in nephrology // *BMC Nephrol.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 252. doi: 10.1186/s12882-017-0669-4
44. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В. Организация научной работы как залог успешного развития военной медицины. В сб.: *3-й Азиатско-Тихоокеанский конгресс по военной медицине: материалы конгресса*. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2016. С. 24–25. EDN: YGCAGL
45. Stienen G.J.M. Early adjustments in mitochondrial structure and function in skeletal muscle to high altitude: design and rationale of the first study from the Kilimanjaro Biobank // *Biophys. Rev.* 2020. Vol. 12, N 4. P. 793–798. doi: 10.1007/s12551-020-00710-8
46. Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С., и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк «НМИЦ ТПМ»: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 8. С. 176–190. EDN: ULBPDV doi: 10.15829/1728-8800-2021-3119
47. Blutke A., Renner S., Flenkenthaler F., et al. The Munich MIDY Pig Biobank — A unique resource for studying organ cross-

talk in diabetes // *Mol. Metab.* 2017. Vol. 6, N 8. P. 931–940. doi: 10.1016/j.molmet.2017.06.004

48. Александров В.Н., Болехан В.Н., Бунтовская А.С., и др. Развитие клеточных технологий, молекулярно-генетических исследований и тканевой инженерии в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и Военном инновационном технополисе «ЭРА» // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. Т. 3, № 67. С. 243–248. EDN: XXCZGO

49. de Boer P., Giepmans B.N. State-of-the-art microscopy to understand islets of Langerhans: what to expect next? // *Immunol. Cell Biol.* 2021. Vol. 99, N 5. P. 509–520. doi: 10.1111/imcb.12450

## REFERENCES

1. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021;479(2):233–246. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0
2. Doludin YuV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Modern best practices and recommendations for biobanking. *Clinical laboratory diagnostics.* 2019;64(12):769–776. (In Russ.) EDN: UPJHRW doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776
3. Meshkov AN, Yartseva OYu, Borisova AL, et al. The concept of the national information platform of biobanks of the Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(11):6–12. (In Russ.) EDN: ODHEXV doi: 10.15829/1728-8800-2022-3417
4. Seidler D, Karlíková M, Topolčan O, et al. Establishing Biobanking in Medical Curricula-The Education Program “Precision Medicine International” (eduBRoTHER). *Biopreserv Biobank.* 2023;21(2):200–207. doi: 10.1089/bio.2022.0088
5. Golyshov SA, Kazakov EP, Kireev II, et al. Soft X-ray microscopy in cell biology: current state, contribution and prospects. *Acta Naturae (Russian version).* 2023;15(4):32–43. (In Russ.) EDN: YFZJPP doi: 10.32607/actanaturae.26551
6. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):131–133. (In Russ.) EDN: ULGKHX doi: 10.15829/1728-8800-2020-2757
7. Borisova AL, Kopylova OV, Pokrovskaya MS, et al. Biobanking in the hospital of a multidisciplinary research medical center as a potential for a wide research range. Part I. Organizational and methodological aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11): 57–63. (In Russ.) EDN: BGDYIT doi: 10.15829/1728-8800-2023-3749
8. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):149–157. (In Russ.) EDN: CTRLRI doi: 10.15829/1728-8800-2020-2736
9. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Kondratskaya VA, et al. Approaches to automation of the preanalytical phase of large-scale research in the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(11):71–78. (In Russ.) EDN: NZXXFL doi: 10.15829/1728-8800-2022-3404

50. Bonnet-Serrano F., Diedisheim M., Mallone R., Larger E. Decreased  $\alpha$ -cell mass and early structural alterations of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes: An analysis based on the nPOD repository // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 1. Art. e0191528. doi: 10.1371/journal.pone.0191528

51. Tang X., Kusmartseva I., Kulkarni S., et al. Image-Based Machine Learning Algorithms for Disease Characterization in the Human Type 1 Diabetes Pancreas // *Am. J. Pathol.* 2021. Vol. 191, N 3. P. 454–462. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.11.010

52. de Boer P., Pirozzi N.M., Wolters A.H.G., et al. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 2475. doi: 10.1038/s41467-020-16287-5

10. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Biobanking in the hospital of a multidisciplinary research medical center as a potential for a wide research range. Part II. Specifics and first results of developing a described collection of biomaterial. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):64–73. (In Russ.) EDN: VFFYDN doi: 10.15829/1728-8800-2023-3799

11. Samokhina IV, Sagakyants AB. Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):184–190. (In Russ.) EDN: ZFFBJX doi: 10.15829/1728-8800-2020-2741

12. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. On the way to creating a general glossary of biobanks of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):134–148. (In Russ.) EDN: JLZTWL doi: 10.15829/1728-8800-2020-2710

13. Curylofo-Zotti FA, Lorencetti-Silva F, de Almeida Coelho J, et al. Human teeth biobank: Microbiological analysis of the teeth storage solution. *Microsc Res Tech.* 2018;81(3):332–337. doi: 10.1002/jemt.22984

14. Mora EM, Álvarez-Cubela S, Oltra E. Biobanking of Exosomes in the Era of Precision Medicine: Are We There Yet? *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):13. doi: 10.3390/ijms17010013

15. Arantes LG, Tonelli GSSS, Martins CF, Báo SN. Cellular Characterization and Effects of Cryoprotectant Solutions on the Viability of Fibroblasts from Three Brazilian Wild Cats. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(1):11–18. doi: 10.1089/bio.2020.0059

16. Sui Y, Fan Q, Wang B, et al. Ice-free cryopreservation of heart valve tissue: The effect of adding MitoQ to a VS83 formulation and its influence on mitochondrial dynamics. *Cryobiology.* 2018;81:153–159. doi: 10.1016/j.cryobiol.2018.01.008

17. Keskin N, Erdogan C, Bucak MN, et al. Cryopreservation Effects on Ram Sperm Ultrastructure. *Biopreserv Biobank.* 2020;18(5): 441–448. doi: 10.1089/bio.2020.0056

18. Bezerra LGP, Souza ALP, Silva HVR, et al. Ultrastructural description of fresh and frozen/thawed sperm derived from collared peccaries (*Pecari tajacu* Linnaeus, 1758). *Microsc Res Tech.* 2018;81(11):1301–1309. doi: 10.1002/jemt.23138

19. Mohammed AK, Khalil WA, Youssef HF, et al. Influence of adding zeolite loaded with different charges to semen extender on sperm quality in rabbits after cryopreservation. *Cryobiology.* 2021;103: 107–115. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.08.005

20. Keros V, Rosenlund B, Hulténby K, et al. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with



- glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1676–1687. doi: 10.1093/humrep/deh797
21. Muchlisin ZA, Azizah MN. Influence of cryoprotectants on abnormality and motility of baung (*Mystus nemurus*) spermatozoa after long-term cryopreservation. *Cryobiology.* 2009;58(2):166–169. doi: 10.1016/j.cryobiol.2008.11.010
  22. Ismail AA, Abdel-Khalek AE, Khalil WA, El-Hairiry MA. Influence of Adding Green Synthesized Gold Nanoparticles to Tris-Extender on Sperm Characteristics of Cryopreserved Goat Semen. *Journal of Animal and Poultry Production.* 2020;11(2):39–45. doi: 10.21608/jappmu.2020.78854
  23. Abdelnour SA, Hassan MAE, Mohammed AK, et al. The Effect of Adding Different Levels of Curcumin and Its Nanoparticles to Extender on Post-Thaw Quality of Cryopreserved Rabbit Sperm. *Animals (Basel).* 2020;10(9):1508. doi: 10.3390/ani10091508
  24. Keros V, Rosenlund B, Hultenby K, et al. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1676–1687. doi: 10.1093/humrep/deh797
  25. Magalhães R, Nugraha B, Pervaiz S, et al. Influence of cell culture configuration on the post-cryopreservation viability of primary rat hepatocytes. *Biomaterials.* 2012;33(3):829–836. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.015
  26. Shiloh H, Iancu TC, Sheinfeld M, Kraiem Z. The influence of cryopreservation on the ultrastructural morphology of human thyroid cells. *Cryobiology.* 1987;24(4):303–310. doi: 10.1016/0011-2240(87)90034-4
  27. Snijders MLH, Zajec M, Walter LAJ, et al. Cryo-Gel embedding compound for renal biopsy biobanking. *Sci Rep.* 2019;9(1):15250. doi: 10.1038/s41598-019-51962-8
  28. Pogozhykh D, Eicke D, Gryshkov O, et al. Towards Reduction or Substitution of Cytotoxic DMSO in Biobanking of Functional Bioengineered Megakaryocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7654. doi: 10.3390/ijms21207654
  29. Babel M, Mamilos A, Seitz S, et al. Compared DNA and RNA quality of breast cancer biobanking samples after long-term storage protocols in –80 °C and liquid nitrogen. *Sci Rep.* 2020;10(1):14404. doi: 10.1038/s41598-020-71441-9
  30. Skogseth H, Eikvik TM, Tvedt KE, et al. Can Drying Be an Alternative Tissue Preservation Method in Cancer Research Biobanking? *Drying Technology.* 2014;32(6):713–719. doi: 10.1080/07373937.2013.858262
  31. Burkert J, Krs O, Vojáček J, et al. Cryopreserved semilunar heart valve allografts: leaflet surface damage in scanning electron microscopy. *Zentralbl Chir.* 2008;133(4):367–373. doi: 10.1055/s-2008-1076872
  32. Pfitzner R, Barecka D, Pawlikowski M, et al. Influence of Cryopreservation on Structural, Chemical, and Immunoenzymatic Properties of Aortic Valve Allografts. *Transplant Proc.* 2018;50(7):2195–2198. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.04.025
  33. Smit FE, Bester D, van den Heever JJ, et al. Does prolonged post-mortem cold ischemic harvesting time influence cryopreserved pulmonary homograft tissue integrity? *Cell Tissue Bank.* 2015;16(4):531–544. doi: 10.1007/s10561-015-9500-2
  34. Yefimova M, Bere E, Neyroud AS, et al. Myelinosome-like vesicles in human seminal plasma: A cryo-electron microscopy study. *Cryobiology.* 2020;92:15–20. doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.09.009
  35. Albero-González R, Munné-Collado J, Pijuan L, et al. Complementary value of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A potential role for electron microscopy in the era of targeted therapy. *Ultrastruct Pathol.* 2019;43(6):237–247. doi: 10.1080/01913123.2019.1692118
  36. Zheng JJ, Hong BV, Agus J, et al. Alzheimer's Disease Patients, Especially ApoE4 Carriers, Have Significantly Reduced High-density Lipoprotein Particle Size Revealed by Negative-stained Transmission Electron Microscopy. *Alzheimer's Dement.* 2022;18:e063375. doi: 10.1002/alz.063375
  37. Amstislavsky S, Mokrousova V, Brusentsev E, et al. Influence of Cellular Lipids on Cryopreservation of Mammalian Oocytes and Preimplantation Embryos: A Review. *Biopreserv Biobank.* 2019;17(1):76–83. doi: 10.1089/bio.2018.0039
  38. Blutke A, Wanke R. Sampling Strategies and Processing of Biobank Tissue Samples from Porcine Biomedical Models. *J Vis Exp.* 2018;(133):57276. doi: 10.3791/57276
  39. Albl B, Haesner S, Braun-Reichhart C, et al. Tissue Sampling Guides for Porcine Biomedical Models. *Toxicol Pathol.* 2016;44(3):414–420. doi: 10.1177/0192623316631023
  40. Gundersen HJG, Mirabile R, Brown D, Boyce RW. Stereological principles and sampling procedures for toxicologic pathologists. In: Haschek W.M., Rousseaux C.G., Wallig M.A., Bolon B., Ochoa R., eds. *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology.* London: Academic Press; 2013:215–286. ISBN: 9780124157590 doi: 10.1016/B978-0-12-415759-0.00008-X
  41. Dukhova NN, Samborsky SM, Gritsova LYU, et al. Oncological biobank of the National Medical Research Center of Radiology. *Eurasian Scientific Association.* 2020;(8–3(66)):143–144. (In Russ.) EDN: FTDARW
  42. Epifanova EV. Public law regulation of the system of medical biobanks: problem statement. *Legal Bulletin of the Kuban State University.* 2022;(2):87–92. (In Russ.) EDN: UJLWKS doi: 10.31429/20785836-14-2-87-92
  43. Muruve DA, Mann MC, Chapman K, et al. The biobank for the molecular classification of kidney disease: research translation and precision medicine in nephrology. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):252. doi: 10.1186/s12882-017-0669-4
  44. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV. Organization of scientific work as the key to the successful development of military medicine. In: *3<sup>rd</sup> Asian-Pacific Congress on Military Medicine: materials of the congress.* St. Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publ. House; 2016:24–25. (In Russ.) EDN: YGCAGL
  45. Stienen GJM. Early adjustments in mitochondrial structure and function in skeletal muscle to high altitude: design and rationale of the first study from the Kilimanjaro Biobank. *Biophys Rev.* 2020;12(4):793–798. doi: 10.1007/s12551-020-00710-8
  46. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank “NMITS TPM”: analysis of collections of biospecimens, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):176–190. (In Russ.) EDN: ULBPDV doi: 10.15829/1728-8800-2021-3119
  47. Blutke A, Renner S, Flenkenthaler F, et al. The Munich MIDY Pig Biobank — A unique resource for studying organ crosstalk in diabetes. *Mol Metab.* 2017;6(8):931–940. doi: 10.1016/j.molmet.2017.06.004
  48. Aleksandrov VN, Bolekhan VN, Buntovskaya AS, et al. Development of cell technology, molecular genetics and tissue engineering in S.M. Kirov military medical academy and military innovation technopolis “ERA”. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;3(67):243–248. (In Russ.) EDN: XXCZGO

**49.** de Boer P, Giepmans BN. State-of-the-art microscopy to understand islets of Langerhans: what to expect next? *Immunol Cell Biol.* 2021;99(5):509–520. doi: 10.1111/imcb.12450

**50.** Bonnet-Serrano F, Diedisheim M, Mallone R, Larger E. Decreased  $\alpha$ -cell mass and early structural alterations of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes: An analysis based on the nPOD repository. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191528. doi: 10.1371/journal.pone.0191528

**51.** Tang X, Kusmartseva I, Kulkarni S, et al. Image-Based Machine Learning Algorithms for Disease Characterization in the Human Type 1 Diabetes Pancreas. *Am J Pathol.* 2021;191(3):454–462. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.11.010

**52.** de Boer P, Pirozzi NM, Wolters AHG, et al. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2020;11(1):2475. doi: 10.1038/s41467-020-16287-5

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Владимирович Криштоп**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479;  
ResearcherID: J-3456-201

**Майя Ивановна Лобанова**, eLibrary SPIN: 1229-7589;  
ResearcherID: IAP-1352-2024

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

**\*Алексей Анатольевич Семенов**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 1147-3072;  
ResearcherID: IAP-1241-2023; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Руслан Иванович Глушаков**, докт. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;  
ResearcherID: AGK-5791-2022

## AUTHORS' INFO

**Vladimir V. Chrishtop**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479;  
ResearcherID: J-3456-201

**Maya I. Lobanova**, eLibrary SPIN: 1229-7589;  
ResearcherID: IAP-1352-2024

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

**\*Alexey A. Semenov**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 1147-3072;  
ResearcherID: IAP-1241-2023; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Ruslan I. Glushakov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;  
ResearcherID: AGK-5791-2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author