



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА науча и практика

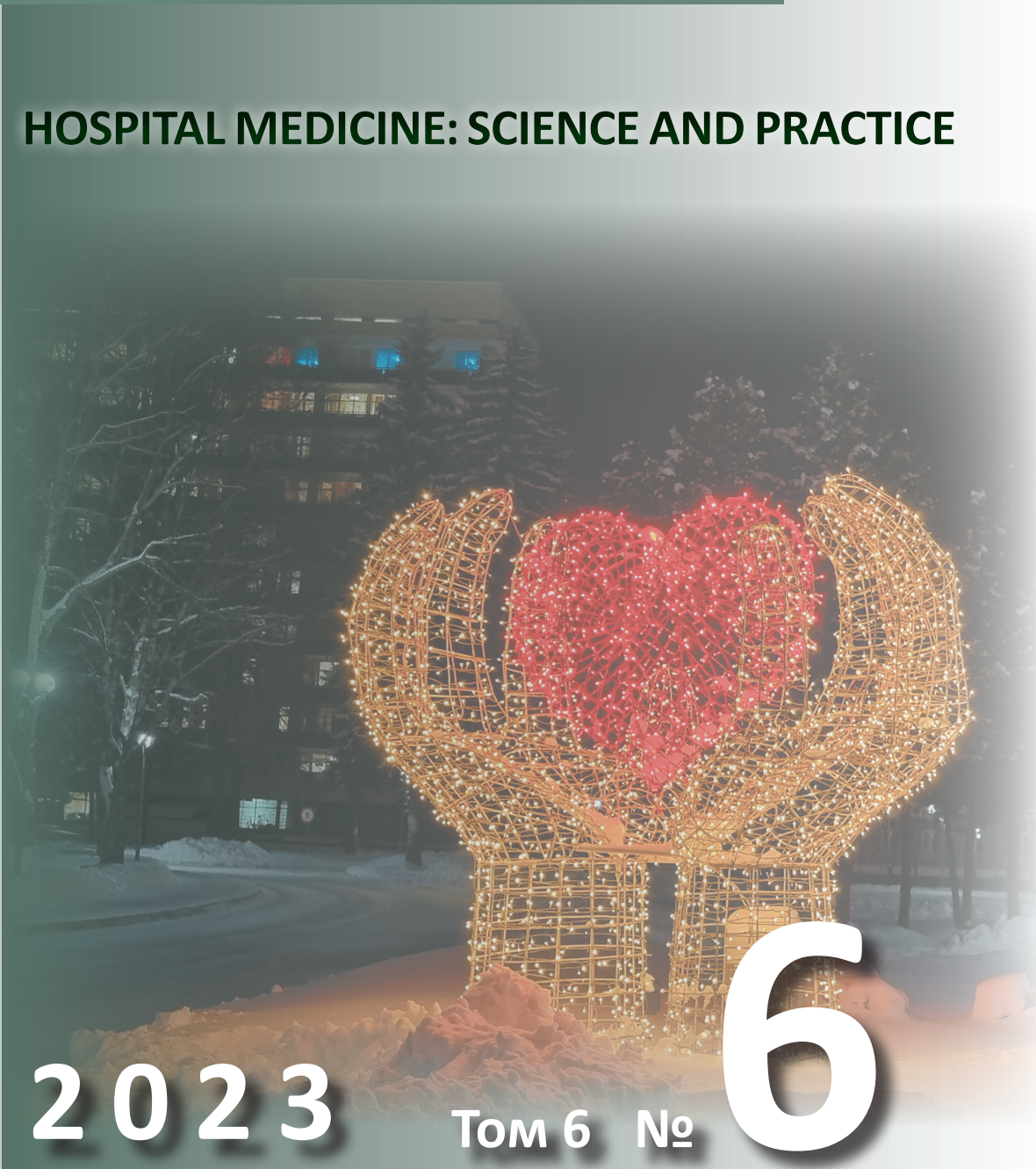
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

2023

Том 6 №

6





ISSN 2658-6681

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606
от 14.12.2018 г.

Включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук распоряжением Минобрнауки России № 427-р от 09.12.2020 г.

Подписной индекс: 81094
Свободная цена

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Заместитель

главного редактора:

д.м.н., проф. Алехнович А.В.

Технический редактор:

Савельева З.А.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано

в ООО «Красногорская типография»
143430, Моск. обл., г. Красногорск,
Коммунальный кв., д.2

Подписано в печать

Печать с оригинала автора

Заказ № . Тираж 1000 экз.

Формат 60x90/8

Бумага офсетная 80 г/м²

Объем печ. л.

Вышел в свет 2023 г.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит 6 раз в год

Учредитель ФГБУ "НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого"

Минобороны России

Основан в 2018 г.

Том 6 • №6 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Д.М.Н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,
д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И.,
д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Гребенюк А.Н.,
д.м.н. Гуляев Н.И., д.м.н. Дмитращенко А.А., д.м.н. Зиновьева О.Е.,
член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М., д.м.н. Иванов Д.В.,
д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А., д.м.н. Карандин В.И.,
д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,
д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В., д.м.н. Лищук А.Н.,
д.м.н. Ломакин М.В., д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А.,
д.м.н. Мироненко В.А., д.м.н. Овечкин И.Г., д.м.н. Овчинников Ю.В.,
д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Полунина Е.Г., д.м.н. Сабиров Д.Р.,
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Стеклов В.И.,
д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Сухоруков А.Л., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,
д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А., акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б.,
д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н., д.м.н. Шикина И.Б.,
д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Эскина Э.Н., д.м.н. Юдин В.Е.,
д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала
адрес Учредителя (редакции) 143420 Московская обл.,
г/о Красногорск, п. Новый, тер. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, д.1



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications. Registration number series ПИ № ФС77-74606 om 14.12.2018.

It is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission, in which the main results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of medical Sciences should be published by order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 427-r of 09.12.2020.

Subscription Index: 81094
Free price

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

Technical Editor:

Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»
143430, Moscow. region, the city of
Krasnogorsk, Communal square, 2
Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 1000 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m²

Volume of the furnace. I

Published in 2023

GOSPITALNAYA M E D I C I N A

NAUKA I PRACTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

6 times a year

Founder of the Vishnevsky Scientific Medical Center
for High Medical Technologies of the Ministry of
Defense of the Russian Federation. Founded in 2018

Vol. 6 • №6 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasiliev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., PhD, DSc Gulyaev N.I., PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., D, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G. MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Ovchinnikov Y.S., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Polunina E.G., MD, PhD, DSc Sabirov D.R., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Steklov V.I., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., MD, PhD, DSc Sukhorukov A.L., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shikina I.B., MD, PhD, DSc Shlyifer S.I., MD, PhD, DSc Eskina E.N., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal address of the Founder (editorial office) 143420, Krasnogorsk, Noviyi village, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. 1

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

- Аль-Ваджих М.А., Борукаев А.Ю., Епифанова М.В., Монаков Д.М., Кочетов А.Г., Грицкевич А.А.*
ТРАВМА КАВЕРНОЗНЫХ НЕРВОВ ПРИ
РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ5
- Тарасенко Г.Н., Кузьмина Ю.В., Тарасенко Ю.Г., Коленко Н.Г.*
АНГИОКЕРАТОМА ФОРДАЙСА: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЛАЗЕРОМ10
- Руднева Н.С., Натарова Э.В., Сороцкая В.Н.*
ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ13
- Матар Х.Т. Дж., Эштевели Г. М.В.*
ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ
НА ФОНЕ МУЖСКИХ ГОРМОНОВ - ТЕСТОСТЕРОН, ЛГ, ФСГ18
- Волчек И.А., Зубрицкий В.Ф., Фоминых Е.М.*
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ
ИНТЕРЛЕЙКИНА 2 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ24
- Есипов А.В., Рагимов И.Г., Мусаилов В.А.*
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ
В УРОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)33
- Иванов А.В., Максанов С.Д., Иванов В.А., Алияров Р.А., Шаббаев Р.М., Файбушевич А.Г.*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ ПСЕВДОАНЕВРИЗМ
И АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО ТИБИАЛЬНОГО
ДОСТУПА ПРИ ОСКОЛОЧНОМ РАНЕНИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ42
- Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Владовская М.Д.*
СПЕКТР НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ СО
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
НА ВХОДЕ В ТРАНСПЛАНТАЦИЮ КОСТНОГО МОЗГА47

Профилактическая медицина

- Филина Ю.С., Великороссов В.В., Колесникова И.М., Тарасова О.К.*
ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЁРСТВО КАК ОДНО ИЗ НАПРАВЛЕНИЙ РЕШЕНИЯ
ПРОБЛЕМ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИИ56

CONTENTS

Clinical medicine

- Al-Vadzhikh M.A., Borukaev A.Yu., Epifanova M.V., Monakov D.M., Kochetov A.G., Gritskevich A.A.***
TRAUMA OF CAVERNOUS NERVES DURING
RADICAL PROSTATECTOMY: LITERATURE REVIEW5
- Tarasenko G.N., Kuzmina Yu.V., Tarasenko J.G., Kolenko N.G.***
ANGIOKERATOMA FORDAISA: POSSIBILITIES OF THERAPY BY THE LASER10
- Rudneva N.S., Natarova E.V., Sorotskaya V.N.***
THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS
DURING THE PREGNANCY13
- Matar H.T. J., Estevesh G.M.V.***
THE EFFECT OF CORONAVIRUS INFECTION ON MALE FERTILITY AGAINST THE
BACKGROUND OF MALE HORMONES - TESTOSTERONE, LH, FSH18
- Volchek I.A., Zubritskiy V.F., Fominykh E.M.***
IMMUNOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF INTERLEUKIN 2
DRUGS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS FOR THE
PREVENTION OF POSTOPERATIVE SURGICAL INFECTION24
- Esipov A.V., Ragimov I.G., Musailov V.A.***
INFECTIOUS COMPLICATIONS OF MINIMALLY INVASIVE OPERATIONS
IN UROLOGY (LITERATURE REVIEW)33
- Ivanov A.V., Maksanov S.D., Ivanov V.A., Aliyarov R.A., Shabaev R.M., Faibushevich A.G.***
ENDOVASCULAR CLOSURE OF PSEUDOANEURYSMS
AND ARTERIOVENOUS FISTULAS USING DISTAL TIBIAL ACCESS
TO A PATIENT WITH SHRAPNEL WOUND OF THE LOWER LIMB:
A CASE REPORT42
- Polushin A.Yu., Skiba I.B., Vladovskaya M.D.***
SPECTRUM OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MALIGNANT
HEMATOLOGICAL DISEASES BEFORE THE BONE MARROW TRANSPLANTATION47

Preventive medicine

- Filina Yu.S., Velikorossov V.V., Kolesnikova I.M., Tarasova O.K.***
PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP AS ONE OF THE AREAS OF SOLVING
THE PROBLEMS OF THE HEALTHCARE SYSTEM IN RUSSIA56

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 616.65-002-089.87

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.74.51.052

© Коллектив авторов, 2023

Аль-Ваджих М.А.¹, Борукаев А.Ю.², Епифанова М.В.¹, Монаков Д.М.^{1,2}, Кочетов А.Г.^{3,4}, Грицкевич А.А.^{1,2}

ТРАВМА КАВЕРНОЗНЫХ НЕРВОВ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий - Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России⁴ ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет»

Аннотация. Радикальная простатэктомия является травмирующим фактором мужских гениталий и задней уретры, что лежит в основе нежелательных последствий данного оперативного вмешательства. В обзоре представлены сведения о механизмах интраоперационной травмы кавернозных нервов, лежащей в основе патогенеза возникновения эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии. Понимание данных механизмов позволяет разрабатывать меры по профилактике повреждения кавернозных нервов, а при невозможности их реализации – сформулировать подходы к их максимально возможному восстановлению.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, травма, мужские гениталии, кавернозные нервы.

Al-Vadzhikh M.A.¹, Borukaev A.Yu.², Epifanova M.V.¹, Monakov D.M.^{1,2}, Kochetov A.G.⁴, Gritskевич A.A.^{1,2}

TRAUMA OF CAVERNOUS NERVES DURING RADICAL PROSTATECTOMY: LITERATURE REVIEW

¹ Peoples' Friendship University of Russia² National Medical Research Center for Surgery named after A. V. Vishnevsky of the Ministry of Health of Russia³ National Medical Research Center of High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of Russia³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Abstract. Radical prostatectomy is a traumatic factor of the male genitals and posterior urethra, which underlies the undesirable consequences of this surgical intervention. The review provides information on the mechanisms of intraoperative injury of the cavernous nerves underlying the pathogenesis of erectile dysfunction after radical prostatectomy. Understanding these mechanisms makes it possible to develop measures to prevent damage to the cavernous nerves, and if it is impossible to implement them, formulate approaches to their maximum possible recovery.

Keywords: : prostate cancer, radical prostatectomy, trauma, male genitals, cavernous nerves.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкоурологической заболеваемости среди мужчин [1].

Радикальной простатэктомии (РПЭ) – один из основных методов лечения местно-локализованного РПЖ [2, 3]. Однако следует признать, что при данном оперативном вмешательстве происходит травматизация соседних с предстательной железой анатомических структур (прежде всего уретры, сфинктерного аппарата и сосудисто-нервных пучков), что приводит к нежелательным последствиям в послеоперационном периоде. После РПЭ требуется довольно длительная катетеризация мочевого пузыря, которая может привести к фор-

мированию стриктур уретры [4].

Благодаря использованию современных методов радикальной простатэктомии удалось снизить частоту недержания мочи после РПЭ, хотя, следует признать, что полностью решить данную проблему пока не удалось и предстоят дальнейшие исследования в данном направлении [5].

Эректильная дисфункция (ЭД) после РПЭ – наиболее часто встречающееся неблагоприятное последствие данного оперативного вмешательства, которое значительно снижает качество жизни пациента и требует проведения в послеоперационном периоде мероприятий, направленных на восстановление утраченных функций [6-14].

Цель настоящего обзора литературы — систематизация публикаций, освещающих патоморфологические механизмы, лежащие в основе развития ЭД после РПЭ, поскольку их понимание — основа для разработки методов пенильной реабилитации.

Материалы и методы

Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed, eLibrary.ru, ClinicalTrials.gov по следующим ключевым словам «рак предстательной железы» («prostate cancer»), «радикальная простатэктомия» («radical prostatectomy»), «кавернозные нервы» («cavernous nervus»), «травма» («trauma»). В результате отобрано 33 исследования, которые были включены в настоящий обзор.

Результаты и обсуждение

Травма кавернозных нервов. В механизме эрекции важная роль принадлежит парасимпатическим волокнам нижнего надчревного сплетения [15]. Основная масса его нервных стволов представлена в виде двух сосудисто-нервных пучков (кавернозные нервы), которые проходят по заднебоковым поверхностям простаты, в пространстве между внутритазовой фасцией и псевдокапсулой предстательной железы (фасцией простаты). Ряд исследований продемонстрировал вариабельность зональной анатомии нервов [16]. Многие из этих нервных волокон не могут быть из-за небольших размеров не могут быть идентифицированы во время операции. Кроме того, патоморфологические исследования выявили значительное количество нервных волокон по всей окружности капсулы предстательной железы, которые образуют перипростатическое нервное сплетение за пределами сосудисто-нервного пучка [17]. Kaiho Y. с соавт. продемонстрировали, что электростимуляция нервов на боковой поверхности простаты, обнаруженных между 1 и 5 часами условного циферблата, приводит к увеличению кавернозного давления [18].

Ведущим патогенетическим механизмом развития эректильной дисфункции после РПЭ считается интраоперационное повреждение кавернозных нервов за счёт их тракции при мобилизации простаты, воздействия на них термических факторов при использовании коагуляции, а также активных форм кислорода при оксидативном стрессе, развивающимся в результате местных послеоперационных воспалительных изменений [19, 20].

Seddon H. предложена классификация степени тяжести повреждения нервов: нейропраксия, аксонотмезис и нейротмезис [21].

Нейропраксия является самым легким типом повреждения нерва. Это временное демиелинизирующее нарушение проводимости без потери целостности аксонов и периневрия, при котором практически не возникает валлеровской дегенерации. При таком типе повреждения дефект нервного волокна может быть ремиелинизирован и репарирован шванновскими клетками, и проводимость нерва вскоре будет восстановлена [22]. Нервные волокна не способны проводить потенциал действия, несмотря на непрерывность аксонов. В связи с сохранением целостности аксонов, их способность к проведению нервных импульсов восстанавливается в течение часов, дней, недель или месяцев, в зависимости от степени тяжести демиелинизации [23].

Аксонотмезис («tmesis» означает «разрезать») – потеря непрерывности аксонов без нарушения структуры фасцикулярных элементов соединительной ткани. При аксонотмезисе отмечается повреждение аксона и его миелиновой оболочки при частичном или полном сохранении целостности поддерживающего соединительнотканного каркаса (эндоневрия, периневрия и эпиневирия), и происходит валлерова дегенерация на сегменте дистальном от места повреждения. Обычно наблюдается при раздавливании нерва [21, 22].

Нейротмезис – наиболее тяжелый тип повреждения, сопровождающийся нарушением целостности нервного волокна и тяжелой дезорганизацией соединительнотканного каркаса ствола нерва. Данный тип повреждения приводит к стойким нарушениям функций нерва. При нейротмезисе соединительнотканнный каркас сильно деформируется или даже утрачивается. Прогноз для спонтанного выздоровления без хирургического вмешательства крайне неблагоприятный [21, 22].

Валлерова дегенерация происходит после повреждения периферического нерва и включает распад аксона и демиелинизацию нерва на дистальном его конце. Фрагменты нервной ткани поглощаются макрофагами, привлеченными из периферической крови или нервной ткани, которые могут обеспечить подходящую среду для регенерации нервов. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), секретлируемый шванновскими клетками, способствует привлечению макрофагов. Эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), ней-

ротрофический фактор мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), высвобождаемые шванновскими клетками и активированными макрофагами, играет существенную роль в процессе образования новых сосудов, поставляющих кислород и питательные вещества, стимулируют пролиферацию шванновских клеток и образование «полос Бюнгера». По мере образования новых сосудов шванновские клетки мигрируют вдоль сосудов, что также способствует регенерации аксонов [23].

Время восстановления нервов зависит от способности регенерации аксонов и целостности окружающих поддерживающих тканей после повреждения [24].

В результате блока нервной проводимости развиваются структурные изменения в ткани полового члена [25]. Вследствие нарушения нервной проводимости ткани полового члена находятся в состоянии стойкой ишемии и гипоксии, что приводит к апоптозу гладкомышечных клеток и фиброзу ткани. Апоптоз 15% гладкой мускулатуры приводит к нарушению веноокклюзионного механизма эрекции [26].

Травма сосудов. Артериальное кровоснабжение полового члена осуществляется ветвями внутренних половых артерий (ВПА) из бассейна внутренней подвздошной артерии, к которым относятся дорсальная артерия полового члена и глубокая артерия полового члена (кавернозная артерия) [27].

У 4-75% мужчин присутствуют добавочные или aberrантные половые артерии (ДПА/АПА), которые обеспечивают одно- или двустороннее артериальное кровоснабжение кавернозных тел [28]. Они могут исходить из внутренних или наружных подвздошных, или запирающих артерий. Согласно классификации Stéphane Droupy (1997) [29] выделяют 3 типа кровоснабжения полового члена: 1 тип – кровоснабжение только из внутренней половой артерией; 2 тип – кровоснабжение осуществляется за счет внутренней половой и aberrантной (добавочной) половой артерий; 3 тип – кровоснабжение осуществляется за счет aberrантной половой артерии [30]. На рисунке 1 представлены варианты анатомии aberrантных и добавочных половых артерий.

Согласно метанализу 23 исследований с участием 4945 пациентов наиболее распространенным типом был 1 тип (61,9%), за ним следуют типы 2 и 3 с распространенностью 32,8% и 5,4% соответственно. В целом АПА присутствовали у 28,5% [30].

Роль добавочной половой артерии в развитии ЭД противоречива. В одних исследованиях сообщалось, что артериальная недостаточность связана с повреждением АПА во время операции, а сохранение АПА важно для поддержания эректильной функции и удержания мочи после РПЭ [30, 31].

В других исследованиях не обнаружили снижения восстановления эректильной функции после РПЭ с пересечением АПА [32].

Williams S.B. с соавт. [33] оценили влияние пере-

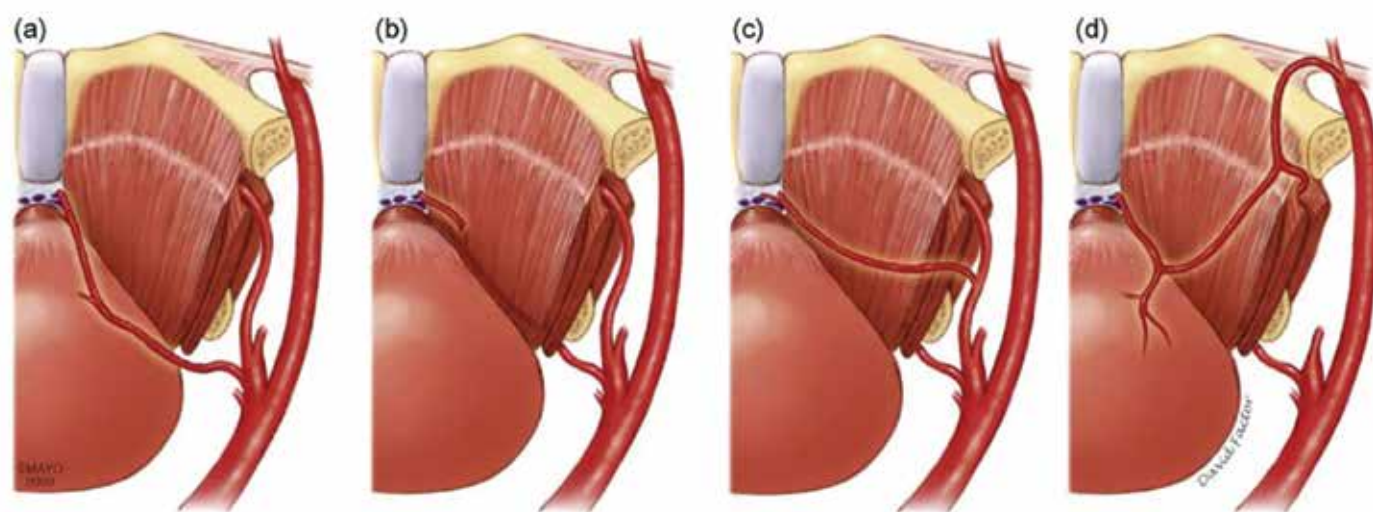


Рис. 1. Aberrантная и добавочная половые артерии: а) aberrантная латеральная надлеваторная половая артерия, отходящая от инфралевавторной половой артерии; б) добавочная апикальная половая артерия, отходящая от инфралевавторной половой артерии; в) добавочная латеральная половая артерия, отходящая от запирающей артерии; г) добавочная половая артерия, отходящая от наружной подвздошной артерии с aberrантной запирающей и инфравезикальной ветвями [21]

сечения добавочных половых артерий на исходы потенции после нервосберегающей РПЭ (НС-РПЭ). Исследование проводилось у 880 мужчин. Полученные результаты продемонстрировали, что пересечение АПА не оказывает заметного влияния на восстановление эрекции в послеоперационном периоде.

Хирургическая техника, позволяющая сохранить кровоснабжение и иннервацию полового члена, остаётся «краеугольным камнем» восстановления эректильной функции после РПЭ.

Заключение

Радикальная простатэктомия остаётся одним из основных методов лечения локализованного рака предстательной железы. Во время данной операции существует риск травмы кавернозных нервов и сосудов, что лежит в основе развития в послеоперационном периоде эректильной дисфункции.

Варианты травматического повреждения кавернозных нервов разнообразны: нейропраксия, аксонотмезис, нейротмезис, Валлерова дегенерация. Возможность восстановления иннервации полового члена напрямую зависит от степени тяжести повреждения нервов.

Кровоснабжение полового отличается вариабельностью, в том числе, наличием аберратных сосудов, что повышает вероятность их травмирования в ходе радикальной простатэктомии.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии имеет принципиальное значение для выбора метода пенильной реабилитации.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в 2021 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ, 2022. 252 с.
- Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547-1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>.
- Каприн А.Д., Костин А.А., Филимонов В.Б., Васин Р.В., Иванова А.Ю. Отдаленные результаты радикальной позадилоной простатэктомии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2015;(1):120-129.
- Джалилов Д., Мартов А.Г., Абдуллаев Д. Обструктивные осложнения радикальной простатэктомии и методы их эндоскопической коррекции. *Врач* 2013;(6):10-14.
- Головкин С.В. Анализ анатомических факторов, способствующих недержанию мочи после радикальной простатэктомии (Обзор литературы). *Здоровье мужчины* 2019;68(1):92-95. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.1.2019.172864>.
- Ахвледиани Н.Д., Шварц П.Г., Киричук Я.В. Эректильная дисфункция после нервосберегающей радикальной простатэктомии. *Урология* 2017;(6):149-152.
- Аполихин О.И., Катибов М.И., Осипов О.В. Качество жизни больных раком простаты после оперативного лечения. *Медицинский совет* 2011;(7-8):86-88.
- Lane J.A., Donovan J.L., Young G.J. et al. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments (Prostate Testing for Cancer and Treatment [ProtecT] study). *BJU Int* 2022;130(3):370-380. <https://doi.org/10.1111/bju.15739>.
- Глыбочко П.В., Матюхов И.П., Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д., Инояттов Ж.Ш. Сексуальная функция пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: современный взгляд на проблему. *Урология* 2015;(2):112-116.
- Кочетов А.Г. Клинико-физиологическое обоснование использования немедикаментозных методов в комплексном лечении больных хроническим простатитом: специальность 14.00.40: автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. ... / Кочетов Александр Геннадьевич. – Москва, 2005. – 49 с.
- Каприн А., Кочетов А.Г., Сёмин А.В., Костин А.А., Карабач И.В. Новые возможности лечения рецидивирующего хронического простатита / *Андрология и генитальная хирургия*. 2010. Т. 11. № 4. С. 36-39.
- Клинико-физиологическое обоснование использования немедикаментозных методов в комплексном лечении больных хроническим простатитом / Кочетов А.Г. диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУВПО "Российский университет дружбы народов". Москва, 2005
- Sitnikov N.V., Rusakov I.G., Royuk R.V., Ivanov A.O., Kochetov A.G., Perekhodov S.N., Bilyk N.L. New approaches to assessing the quality of life after radical retropubic prostatectomy / *Cancer Urology*. 2007. № 3. С. 63-67.
- Гвасалия Б.Р., Кочетов А.Г. Сравнительный анализ применения силиконовых уретральных катетеров с серебряным покрытием и без в профилактике нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей / *Андрология и генитальная хирургия*. 2011. Т. 12. № 4. С. 50-53.
- Asker H., Yilmaz-Oral D., Oztekin CV. et al. An update on the current status and future prospects of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Prostate* 2022;82(12):1135-1161. <https://doi.org/10.1002/pros.24366>.
- Baader B., Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat* 2003;16(2):119-30. <https://doi.org/10.1002/ca.10105>.

17. Walz J., Epstein JI., Ganzer R et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. *Eur Urol* 2016;70(2):301-11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.026>.
18. Kaiho Y., Nakagawa H., Saito H. et al. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur Urol* 2009;55(1):148-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.022>.
19. Eichelberg C., Erbersdobler A., Michl U. et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol* 2007;51(1):105-10; discussion 110-1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.038>.
20. Есипов А.В., Кочетов А.Г., Алехнович А.В., Фокин Ю.Н., Гвасалия Б.Р., Грицкевич А.А., Есипов А.С., Карабач И.В. Дорожная сочетанная травма органов мочевыделительной системы: организационно-клиническая тактика в многопрофильном стационаре / Урология. 2021. № 5. С. 15-25.
21. Kaya Y., Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903-1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. *Childs Nerv Syst* 2015;31(2):177-80. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2560-y>.
22. Kaiho Y., Nakagawa H., Saito H. et al. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur Urol* 2009;55(1):148-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.022>.
23. Weyne E., Mulhall J., Albersen M. Molecular pathophysiology of cavernous nerve injury and identification of strategies for nerve function recovery after radical prostatectomy. *Curr Drug Targets* 2015;16(5):459-473. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150316224456>.
24. Kong L., Gao X., Qian Y. Sun W., You Z., Fan C. Biomechanical microenvironment in peripheral nerve regeneration: from pathophysiological understanding to tissue engineering development. *Theranostics* 2022;12(11):4993-5014. <https://doi.org/10.7150/thno.74571>.
25. Wang S., Liu X., Wang Y. Evaluation of platelet-rich plasma therapy for peripheral nerve regeneration: a critical review of literature. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:808248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.808248>.
26. Robinson L.R. Predicting recovery from peripheral nerve trauma. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2018;29(4):721-733. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.06.007>.
27. Fode M., Ohl D.A., Ralph D. Sonksen J. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: what the evidence really says. *BJU Int* 2013;112(7):998-1008. <https://doi.org/10.1111/bju.12228>.
28. Nehra A., Goldstein I., Pabby A. et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 1996;156(4):1320-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65578-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65578-2).
29. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J. et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(2):179-92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.11.009>.
30. Polascik T.J., Walsh P.C. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol* 1995;154(1):150-2. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67252-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67252-5).
31. Droupy S., Benoît G., Giuliano F., Jardin A. Penile arteries in humans. Origin--distribution-variations. *Surg Radiol Anat* 1997;19(3):161-7. <https://doi.org/10.1007/BF01627967>.
32. Henry B.M., Pękala P.A., Vikse J. et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: a meta-analysis and review of implications in radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):345-353. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.080>.
33. Williams S.B. Morales B.E., Huynh L.M. Analysis of accessory pudendal artery transection on erections during robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2017;31(11):1170-1175. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0542>.

Контакты авторов:

Аль-Ваджих Мутахар Ахмед Али
e-mail: mutaher_mokbel@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Тарасенко Г.Н.^{1,2,3}, Кузьмина Ю.В.¹, Тарасенко Ю.Г.⁵, Коленько Н.Г.^{4,5}

АНГИОКЕРАТОМА ФОРДАЙСА: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЛАЗЕРОМ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, Москва, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия;

⁵ АО Медси 2, КДЦ Медси на Красной Пресне, Москва, Россия

Аннотация. В статье авторы описывают случай ангиокератом наружных половых органов Фордайса у пациентки детородного возраста, которые успешно удалены амбулаторно лазером. Период заживления протекал без осложнений.

Ключевые слова: ангиокератома Фордайса, неинвазивные методы лечения, удаление лазером.

Tarasenko G.N.^{1,2,3}, Kuzmina Yu.V.¹, Tarasenko J.G.⁵, Kolenko N.G.^{4,5}

ANGIOKERATOMA FORDAISA: POSSIBILITIES OF THERAPY BY THE LASER

¹ FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia

² FSBEI of Higher Professional Education «Russian medical academy continuous professional formation», Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

⁵ JSC Medsi 2, KDC Medsi on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia

Abstract. In article authors describe a case angiokeratoma external genitals of Fordajsa at the patient of genital age which are successfully removed is out-patient the laser. The healing period proceeded without complications.

Keywords: angiokeratoma Fordajsa, noninvasive methods of treatment, removal by the laser.

Ангиокератома – собирательное название дерматозов, характеризующихся образованием в коже гемангиом, сопровождающихся гиперкератозом. Впервые ангиокератома мошонки (вульвы) Фордайса (син.: ангиокератома мошонки Фордайса-Саттона, ангиокератома локализованная скрогальная, синдром Фордайса) была описана Fordyce в 1896 году у 60-летнего мужчины с множественными бородавчатыми разрастаниями, ограничено локализованными в области мошонки [1].

Происхождение термина «ангиокератома» происходит от нескольких греческих слов, которые переводятся как сосуд, рог и опухоль соответственно, хотя это не является опухолевым заболеванием в прямом смысле слова. В настоящее время этот термин используется для описания повреждений, возникающих на мошонке, стволе полового члена, больших половых губах, внутренней поверхности бедер, нижней поверхности живота [2].

Она представляет собой васкулярный дерматоз, сопровождающийся появлением папул красного или лилового цвета, которые образуются вследствие телеангиоэктазий и гиперкератоза [3]. В настоящее время этот термин используется для описания повреждений, возникающих на мошонке, стволе полового члена, больших половых губах, внутренней поверхности бедер, нижней поверх-

ности живота [2 По мнению Fordyce [1], причиной возникновения ангиокератомы является дилатация сосудов сосочкового слоя дермы, формирующаяся из-за разрушения их соединительнотканного поддерживающего каркаса вследствие старения организма, атрофии мясистой оболочки мошонки и дегенерации эластических волокон. Сосудистая дилатация может усугубляться и рядом других причин. Среди них: врожденный дефект эластических волокон сосудов, обратный ток венозной крови под давлением по причине венозных мальформаций, аберраций в виде варикоцеле, венозных обструкций, опухолей придатка яичка, грыж, герниопластик, послеоперационных травм венозной системы, хронического воспаления с поствоспалительной флэбэктазией, локализованного венозного тромбоза и повреждения стенки сосудов сосочковой дермы различными факторами, такими как травма и хроническое раздражение.

У женщин ангиокератомы встречаются значительно реже чем у мужчин, локализуются на больших половых губах [4], а возникновение их возможно в результате повышения венозного давления во время беременности, в послеродовом и постгистерэктомическом периодах [5].

Гистологически ангиокератома представлена скоплением эктатических расширенных капилляров

сосочкового слоя дермы, что придает им вид кровяных внутридермальных кист. Выражены гиперкератоз и акантоз [6].

Как правило, ангиокератомы явление распространенное, чаще всего они наблюдаются в виде множественных очагов (до 100), но бывают и одиночными [3]. Частота их возникновения увеличивается с возрастом (от 0,6% в 16 летнем возрасте до 17% у лиц старше 60 лет). Обычно заболевание появляется в среднем возрасте (20-40 лет), чаще у мужчин [7, 8] и сопровождается возникновением небольших, четко ограниченных папул темно-красного, бордового или сине-черного цвета, диаметром не более 3-4 мм. Свежие элементы обычно более светлого цвета, мягкие, упругие. С течением времени очаги темнеют, становятся тверже, приподнимаются над поверхностью кожи, покрываются роговыми массами и иногда сопровождаются появлением бородавчатых разрастаний [3]. Заболевание может протекать бессимптомно, либо с появлением зуда, болезненности и эпизодических кровотечений [2].

Дифференциальная диагностика проводится с ангиокератомой Фабри, которая развивается в детстве, чаще на мошонке и половом члене, но затем высыпания могут распространяться и на туловище. Ангиокератома Мибелли в отличие от ангиокератомы Фордайса локализуется на пальцах кистей и стоп, преимущественно, у девочек и девушек [7].

Существует несколько методов терапии этого заболевания. Если дефект косметически неприятен или легко травмируется и кровоточит, его можно убрать с помощью различных методов.

При существовании несколько очагов эксцизия не рекомендуется, однако она может быть проведена под местной анестезией с хорошим косметическим эффектом [9]. Криотерапия применяется редко, потому что после ее применения остается гипопигментация и рубцы, что может быть неприятным косметическим дефектом для отдельной категории больных. Об успешном применении лазера сообщает ряд авторов [9-12], которые отмечают хороший эффект без серьезных побочных эффектов. К достоинствам этого метода относится безопасность, неинвазивность, возможность проведения в амбулаторных условиях под местной анестезией с минимальной травматичностью. В 2010 году появилось сообщение Sang-hee Seo и соавт. [13] о применении локальных инъекций 5% олеата этаноламина или 0,25% тетрадецилсульфата натрия у 3 пациентов. Очаги в значительной степени регрессировали, однако процедура сопровождалась небольшой болезненностью и некрозом эпителия.

Приводим наше наблюдение и результат успешного лечения ангиокератом наружных половых органов с целью устранения косметического дефекта.

Пациентка А., 35 лет обратилась в кожное отделение с жалобам на высыпания в области наружных половых органов. Из анамнеза установлено, что высыпания появились в течение нескольких лет, количество их постепенно увеличивалось, что создавало косметический дефект для пациентки. После осмотра дерматологом на коже наружных половых органов имеются



Рис. 1. Больная А., 35 лет При первичном осмотре в отделении



Рис. 2. Та же больная после удаления ангиокератом лазером

мелкие до 3-4 мм в диаметре темно-красные узелки без признаков воспаления (Рис. 1). Установлен диагноз ангиокератома Фордайса, пациентке предложено удаление образований лазером. Согласие пациентки получено. Под местной анестезией кремом ЭМЛА с экспозицией 30 минут проведено удаление образований (Рис. 2). В дальнейшем рекомендовали обрабатывать 5% раствором КМпО4.

При контрольном осмотре дерматолога все раны зажили, остались небольшие рубчики и пациентка к дерматологу больше не обращалась.

Таким образом, использование лазера в удалении ангиокератом может быть эффективным методом, что улучшает качество жизни пациента и создает хороший косметический эффект.

Литература

1. Fordyce J.A. Angiokeratoma of the scrotum. Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases, 1896. – V. 14. – p. 81-87
2. R. Trickett and H. Dowd. Angiokeratoma of the scrotum: a case of scrotal bleeding. Emergency Medical Journal, 2006.-V.23(10).-p.57-58
3. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Томас П.Хебиф; Пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой.- М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
4. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.: ил.
5. Atherton D.J., Moss C. Naevi and other developmental defects. In: Burns T, Breathnach S., Cox N., et al. eds. Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell, 2004.-p.89–90.
6. Пальцев М.А., Потеекаев Н.Н., Казанцева И.А., Лысенко Л.В., Червоная Л.В. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). – М.: Медицина, 2004. – 432 с.: ил. – (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов).
7. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 304 с.: ил.
8. Chandrashekar L. Angiokeratoma of Fordyce. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases, 2004. – V.25(1).-p. 42-43
9. Bechara F.G., Jansen T, Wilmert M., Altmeyer P, Hoffmann K. Angiokeratoma Fordyce of the glans penis: combined treatment with erbium: YAG and 532 nm KTP (frequency doubled neodymium: YAG) laser. Journal Dermatology, 2004. - V. 31(11). - p. 943-945
10. Civaş E, Koç E., Aksoy B., Aksoy H. M. Report of two angiokeratoma of Fordyce cases treated with a 1064 nm long-pulsed Nd: YAG laser. Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine, 2009. - V. 25(3). -p. 166-168.
11. Lapidoth M., Ad-El D., David M., Azaria R. Treatment of angiokeratoma of Fordyce with pulsed dye laser. Dermatologic Surgery, 2006. - V. 32(9). - p. 1147-1150,
12. Ozdemir M., Baysal I., Engin B., Ozdemir S. Treatment of angiokeratoma of Fordyce with long-pulse neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. Dermatologic Surgery, 2009, - V.35(1).- p.92-97
13. Sang-hee Seo, Byung-Soo Kim, Moon-Bum Kim, Kyung-Sool Kwon. Angiokeratoma of fordyce treated with 0.5% ethanolamine oleate or 0.25% sodium tetradecyl sulfate. Dermatologic Surgery, 2010. -V. 36(10).- p.1634–1637.

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-085:616.5-006.517:618.2 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.74.69.054 © Коллектив авторов, 2023

*Rudneva N.S.^{1,2}, Natarova E.V.¹, Sorotskaya V.N.^{1,2}***ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**¹ ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, Тула, Россия² ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия

Аннотация. В данном сообщении мы описали случай ведения беременности у пациентки с вульгарным псориазом. На визите у дерматолога пациентка сообщила о планируемой беременности. Принимая во внимание высокую активность псориаза, неэффективность предшествующей базисной терапии, сопутствующий псориатический артрит и планируемую беременность, дерматологом была назначена терапия ГИБП цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Беременность наступила на фоне низкой активности псориаза, но на плановом визите акушер-гинеколог отменил терапию ГИБП, что привело к обострению псориатического процесса и значимому снижению качества жизни пациентки. Возобновление терапии ЦЗП во время беременности позволило снизить активность псориаза и благополучно доносить беременность. Этот случай демонстрирует важность междисциплинарного подхода в ведении беременности у пациентов с ИВЗ и активного вовлечения пациента в принятие решений, касающихся его лечения.

Ключевые слова: псориаз, беременность, генно-инженерная биологическая терапия, цертолизумаба пэгол.

*Rudneva N.S.^{1,2}, Natarova E.V.¹, Sorotskaya V.N.^{1,2}***THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS
DURING THE PREGNANCY**¹ Tula Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary, Tula, Russia² Tula State University, Tula, Russia.

Abstract. A pregnant patient with multiple episodes of psoriasis and psoriatic arthritis was successfully treated with certolizumab pegol. However, she discontinued therapy on the recommendation of her gynecologist. Subsequently, her condition worsened after the drug was discontinued. The resumption of therapy with the genetically engineered biological drug certolizumab pegola allowed to reduce the activity of psoriasis and safely deliver pregnancy. This case demonstrates the importance of a multidisciplinary approach to the management of pregnancy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, genetically engineered drugs, pregnancy, certolizumab pegol.

Псориаз – хроническое мультифакторное аутоиммунное заболевание, с наследственной предрасположенностью, поражающее в основном кожу [1, 2]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и поражает 1–2% населения развитых стран [1–3]. Псориаз нередко сочетается с системными заболеваниями, включая, псориатический артрит, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и др. [1, 3, 4]. Это негативно влияет на качество жизни пациентов и на общую продолжительность их жизни [1, 4].

Первые симптомы псориаза часто отмечаются в период между 2-й и 4-й декадами жизни [1]. Таким образом, начало симптомов может выпасть на репродуктивный период и беременность у женщины с псориазом не редкое событие [1, 5–8].

Беременность, сама по себе, связана с существенными эндокринными и иммунологическими перестройками и представляет собой испытание

для организма женщины [5–7, 9, 11]. Течение псориаза в период беременности носит непредсказуемый характер [5–8]. У большинства женщин отмечается улучшение симптомов псориаза, у части заболевание стабилизируется, но есть пациентки, у которых отмечается обострение псориаза во время беременности [5–8, 10–13]. Высокая активность псориаза имеет негативные последствия как для матери, так и для будущего ребенка, поэтому цена вопроса «лечить или не лечить» псориаз в период беременности очень высока.

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 1997 г.р., псориаз с 2009 г., боли в суставах с 2011 г., неоднократно получала лечение в Тульском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере (ТОККВД), и находилась на диспансерном учете у ревматолога. Периодически в разное время получала инъекции метотрексата 10–15 мг подкожно. Самостоятельно отменяла препарат в связи с плохой переносимостью (тошнота, частые респираторные вирусные инфекции). В мае 2016 г. в связи с

очередным обострением кожного процесса была госпитализирована в дерматологическое отделение ТОККВД, где получала антигистаминную, десенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы, метотрексат 10 мг 1 раз в неделю подкожно, местно: глюкокортикостероидные мази (ГКС), 2% салициловую мазь, селективную фототерапию, выписана с улучшением.

В начале июня 2016 г. вновь стали появляться свежие высыпания на коже. В связи с тяжестью псориаза, рецидивирующим течением и неэффективностью проводимой терапии, врачебной комиссией было назначено лечение генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) устекинумаб 45 мг п/к, на фоне которого отмечалась положительная динамика кожного процесса. В январе 2017 г. заболела бронхитом, терапия устекинумабом более не проводилась.

С апреля 2017 г. отмечала ухудшение псориатического процесса, применяла наружные средства – без эффекта. При очередной госпитализации (07.04.2017) сообщила лечащему врачу о планируемой беременности. Учитывая длительность заболевания, резистентность к проводимой базисной терапии, распространенность процесса – индекс распространенности и

тяжести псориаза (PASI) 28,8, наличие псориатического артрита, молодой возраст пациентки, врачебной комиссией было принято решение о назначении терапии цертолизумаба пэголом (ЦЗП) по схеме: 400 мг на 0, 2 и 4-й неделях и далее 400 мг каждые 4 недели подкожно. Терапия ЦЗП переносилась хорошо, побочных эффектов не наблюдалось. Через месяц лечения достигнуты показатели: PASI – 6,9, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – 5. Пациентка продолжала получать препарат до января 2020 г., когда акушер-гинекологом ЦЗП был отменен в связи с беременностью, что вызвало обострение кожного и суставного псориатического процесса (рис. 1). Необходимо отметить, что ЦЗП является препаратом выбора для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза и псориатического артрита во время беременности [3, 8].

При обращении в ТОККВД в апреле 2020 г. состояние пациентки средней тяжести: обильные высыпания на коже туловища и конечностей, волосистой части головы (PASI 36.0). Отечность и боли в области крупных суставов (коленных, голеностопных). Пациентка передвигалась при помощи вспомогательных средств (костылей). Осмотрена ревматологом: псориатическая артропатия, синовит левого коленного сустава,



Рис. 1. Распространенность псориатического процесса у пациентки, фото от 20 января 2020 г., после отмены терапии ЦЗП



Рис. 2. Стабилизация псориатического процесса, фото от 08.07.2020

двусторонний сакроилиит рентгенологически 2–3 ст., активность 2. Анемия хронического воспаления. Консультация гинеколога: Беременность 25 недель.

Перенесенные заболевания: хронический гайморит, вне обострения.

Семейный анамнез: наследственность неотягощена.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Кожный процесс распространенный, остро-воспалительный. На голове, теле, конечностях множественные крупные инфильтрированные бляшки с обильными корками, шелушением, трещинами, зоной периферического роста, свидетельствующим о прогрессировании псориаза. Псориатическая триада «+».

Отечность, гиперемия, болезненность в области крупных суставов: тазобедренных, коленных, голеностопных.

В клинических и биохимических анализах крови фиксировались маркеры системного воспаления: лейкоцитоз с выраженным сдвигом влево, значительное ускорение СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка. Результаты лабораторных исследований: лейкоциты $10,4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,13 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 106 г/л ; тромбоциты $290 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 114 мм/ч ; эозинофилы $0,3\%$; лимфоциты $12,8\%$; нейтрофилы $80,3\%$; билирубин $4,3 \text{ мкмоль/л}$; глюкоза $4,96 \text{ ммоль/л}$; С-реактивный белок $100,1 \text{ мг/л}$; мочевая кислота $258,1 \text{ мкмоль/л}$; общий белок $71,2 \text{ г/л}$; АСТ $10,8 \text{ Ед/л}$; АЛТ $9,7 \text{ Ед/л}$; щелочная фосфатаза 51 Ед/л ; общий холестерин $4,78 \text{ ммоль/л}$.

Стабилизация псориатического процесса была отмечена через месяц после возобновления (21.04.2020) терапии ЦЗП (400 мг/4 недели): свежие высыпания не появлялись, бляшки заметно посветлели и уплостились, уменьшилось шелушение. Боли в суставах прекратились, пациентка стала передвигаться самостоятельно, без вспомогательных средств. Терапия ЦЗП была продолжена до родов.

08.07.2020 (PASI 3,3), в период грудного вскармливания (рис. 2). Таким образом, снижение активности псориаза ($\Delta\text{PASI } 90$) было достигнуто через 15 недель после возобновления терапии ЦЗП.

Обсуждение

Беременность у женщины с псориазом связана с беспокойствами о возможном влиянии беременности на тяжесть течения псориаза и влияния

получаемой женщиной терапии на развитие плода. Консультирование пациентов на этапе планирования беременности представляется очень важным, с точки зрения минимизации рисков для ребенка, связанных с терапией псориаза, получаемой матерью. Своевременная беседа позволяет подобрать наиболее безопасную терапию с учетом планов по расширению семьи [7, 12, 13], а контроль псориаза к моменту зачатия позволяет снизить вероятность обострения псориаза в период беременности [12, 13].

Другой важной составляющей успешного ведения беременности у пациентки с псориазом является тесное взаимодействие наблюдающих ее врачей. В представленном клиническом случае пациентке с высокой активностью псориатического процесса, у которой базисные препараты не позволяли достигнуть контроля псориаза, на этапе планирования беременности была назначена терапия ГИБП с учетом перспективы беременности. Было достигнуто снижение активности псориаза и сопутствующего псориатического артрита, и пациентка забеременела. Акушер-гинеколог принимал решения, несогласованные с дерматологом, в результате чего терапия ГИБП была отменена и это привело к обострению псориаза и псориатического артрита во время беременности. На сегодняшний день в арсенале дерматологов есть эффективные препараты системного действия, которые позволяют контролировать воспаление при псориазе и разрешенные к применению во время беременности [3]. Наибольший объем данных о применении при беременности на сегодняшний день накоплен для препаратов из класса ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО α), которые широко применяются в терапии иммуновоспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и др.) [8, 14–18].

Большинство препаратов этого класса представляют собой иммуноглобулины класса G (IgG). IgG может попадать из кровотока матери в кровоток плода методом простой диффузии, но во II триместре беременности начинает работать система активного транспорта IgG, опосредованного наличием эмбриональных Fc-рецепторов (FcRn) на синцитиотрофобластах. Активный транспорт IgG через плаценту, который осуществляется за счет связывания Fc-фрагментов IgG с Fc-рецептором, резко возрастает в III триместре беременности [19]. Терапевтические IgG могут пе-

реноситься через плаценту посредством связывания с Fc-рецептором, что не позволяет исключить потенциального воздействия этих препаратов на плод [20, 21].

Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – иФНОа, появился в арсенале дерматологов относительно недавно. Молекула ЦЗП представляет собой Fab фрагмент IgG, конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), и не содержит Fc-фрагмента. Благодаря этой особенности строения молекулы, не происходит активного переноса ЦЗП через плаценту посредством Fc-рецептора в III триместре беременности [8, 20].

По данным международного регистра беременностей пациенток с иммуновоспалительными заболеваниями, получавших терапию ЦЗП, большинство беременностей, вошедших в регистр (85,3%), разрешились рождением живого ребенка, что сопоставимо с данными по исходам беременностей в общей популяции [22]. У большинства пациенток в регистре терапия ЦЗП приходилась на I триместр беременности, но увеличения риска больших пороков развития плода отмечено не было [22].

В исследовании с участием беременных женщин, получавших ЦЗП в III триместре беременности, было показано, что трансплацентарный перенос ЦЗП от матери к плоду минимален [23].

Данные исследований и регистров легли в основу международных и российских клинических рекомендаций, где указано, что ЦЗП рационально назначать пациенткам репродуктивного возраста с учетом потенциальной беременности, на протяжении всей беременности, а также во время грудного вскармливания [3, 24].

Заключение

Наш клинический опыт позволяет сделать заключение о том, что ЦЗП может стать предпочтительным выбором у пациенток репродуктивного возраста вне беременности, с учетом возможности ее наступления и, при необходимости назначения системной терапии псориаза, во время беременности, когда количество терапевтических опций в арсенале дерматолога очень ограничено.

Литература

1. Greb J.E., Goldminz A.M., Elder J.T., Lebwohl M.G., Gladman D.D., Wu J.J., Mehta N.N., Finlay A.Y., Gottlieb A.B. Psoriasis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16082. doi: 10.1038/nrdp.2016.82.
2. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M., Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(2): 377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Псориаз». Москва; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Psoriasis". Moscow; 2020. (in Russian)].
4. Benson M.M., Frishman W.H. The heartbreak of psoriasis: a review of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Cardiol. Rev.* 2015; 23(6):312-6. doi: 10.1097/CRD.000000000000048.
5. Ruiz V., Manubens E., Puig L. Psoriasis in pregnancy: a review (I). *Actas. Dermosifiliogr.* 2014; 105(8):734-43. doi: 10.1016/j.ad.2013.06.004.
6. Ferreira C., Azevedo A., Nogueira M., Torres T. Management of psoriasis in pregnancy - a review of the evidence to date. *Drugs Context.* 2020; 9: 2019-11-6. doi: 10.7573/dic.2019-11-6.
7. Hoffman M.B., Farhangian M., Feldman S.R. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015;11(6):709-20. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037742.
8. Круглова Л. С., Осина А. А., Хотко А. А. Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2019; 1(7): 5-8. [Kruglova L.S., Osina A.A., Khotko A.A. Reproductive health issues in patients with psoriasis (literature review). *Medical alphabet.* 2019; 1(7): 5-8. (in Russian)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-5-8](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-5-8).
9. Гаджимурадова М.М., Гаджимурадов М.Н., Мамашева Г.Д., Алиева М.Г. Случай генерализованного пустулезного псориаза. *Уральский медицинский журнал.* 2020; 10: 126-31. [Gadzhimuradova M.M., Gadzhimuradov M.N., Mamasheva G.D., Alieva M.G. Case of Generalized Pustular Psoriasis. *Ural Medical Journal.* 2020; 10: 126-31. (in Russian)].
10. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шмаков Р.Г., Азаматов А.Р., Мартынова Н.В. «Беременность – естественная модель метаболического синдрома»: результаты динамического исследования физиологической гестации. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 88-96. [Lipatov I.S., Tezиков Yu.V., Shmakov R.G., Azamatov A.R., Martynova N.V. Pregnancy is a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of physiological gestation. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 9: 88-96. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.88-96>.
11. Bobotsis R., Gulliver W.P., Monaghan K., Lynde C., Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175(3): 464-72. doi: 10.1111/bjd.14547.

12. Rademaker M., Agnew K., Andrews M., Armour K., Baker C., Foley P. et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas. J. Dermatol.* 2018; 59(2):86-100. doi: 10.1111/ajd.12641.
13. Babalola O., Strober B.E. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol. Ther.* 2013; 26(4): 285-92. doi: 10.1111/dth.12073.
14. Pottinger E., Woolf R.T., Exton L.S., Burden A.D., Nelson-Piercy C., Smith C.H. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178(1): 95-102. doi: 10.1111/bjd.15802.
15. Plachouri K.M., Georgiou S. Special aspects of biologics treatment in psoriasis: management in pregnancy, lactation, surgery, renal impairment, hepatitis and tuberculosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2019; 30(7): 668-73. doi: 10.1080/09546634.2018.1544413.
16. Hyrich K.L., Verstappen S.M. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(8): 1377-85. doi: 10.1093/rheumatology/ket409.
17. Odorici G., Di Lernia V., Bardazzi F., Magnano M., Di Nuzzo S., Cortelazzi C., et al. Psoriasis and pregnancy outcomes in biological therapies: a real-life, multi-centre experience. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(10): e374-e377. doi: 10.1111/jdv.15671.
18. Ali Y.M., Kuriya B., Orozco C., Cush J.J., Keystone E.C. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J. Rheumatol.* 2010; 37(1): 9-17. doi: 10.3899/jrheum.090563.
19. Wilmer E., Chai S., Kroumpouzos G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin. Dermatol.* 2016; 34(3): 401-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.013.
20. Porter C., Armstrong-Fisher S., Kopotsha T., Smith B., Baker T., Kevorkian L., Nesbitt A. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J. Reprod Immunol.* 2016; 116: 7-12. DOI:10.1016/j.jri.2016.04.284.
21. Wilcox C.R., Holder B., Jones C.E. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1294. doi: 10.3389/fimmu.2017.01294.
22. Clowse M.E.B., Scheuerle A.E., Chambers C., Afzali A., Kimball A.B., Cush J.J. et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(9): 1399-1407. doi: 10.1002/art.40508.
23. Mariette X., Förger F., Abraham B., Flynn A.D., Moltó A., Flipo R.M. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196.
24. Nast A., Smith C., Spuls P.I., Avila Valle G., Bata-Csörgö Z. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35(2): 281-317. doi: 10.1111/jdv.16915.

Контакты авторов:

Руднева Н.С.

e-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 578.834.1:616.69-008.6 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.73.95.055

© Коллектив авторов, 2023

*Matar X.T. Дж.¹, Эштевеш Г.М.В.²***ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ НА ФОНЕ МУЖСКИХ ГОРМОНОВ - ТЕСТОСТЕРОН, ЛГ, ФСГ**¹ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Королев, Московская обл., Россия²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала одной из самых серьезных пандемий в истории человечества. Возникновение этого вируса привело к огромным изменениям в обществе, медицине и научных исследованиях. Одним из аспектов, требующих внимания, является влияние коронавируса на гормоны, контролирующие сперматогенез – процесс образования сперматозоидов у мужчин. В данной статье рассмотрим влияние COVID-19 на такие гормоны, как тестостерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и пролактин, а также их возможное воздействие на мужское репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, сперматогенез, тестостерон, репродуктивное здоровье, эндокринная система.

*Matar H.T. J.¹, Estevesh G.M.V.²***THE EFFECT OF CORONAVIRUS INFECTION ON MALE FERTILITY AGAINST THE BACKGROUND OF MALE HORMONES - TESTOSTERONE, LH, FSH**¹State Budgetary Establishment of Healthcare Medical Institution «Municipal hospital of Korolyov» of the Ministry of Healthcare, Korolyov, Russia²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The COVID-19 coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has become one of the most serious pandemics in human history. The emergence of this virus has led to tremendous changes in society, medicine and scientific research. One aspect that needs attention is the effect of the coronavirus on the hormones that control spermatogenesis, the process of producing sperm in men. In this article, we look at the effects of COVID-19 on hormones such as testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and prolactin, as well as their possible impact on male reproductive health.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, spermatogenesis, testosterone, reproductive health, endocrine system.

Первые сообщения о новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 были опубликованы в СМИ в декабре 2019 года, что застало человечество врасплох. SARS-CoV-2. Для проникновения в клетку новый коронавирус SARS-CoV-2 использует клеточные рецепторы, с которыми связывается посредством S-белка. Основным рецептором, согласно результатам исследований, является рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Для связывания S-белка с данным рецептором необходима его активация (прайминг), которую обеспечивает трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2 [1, 2].

Семенники, по-видимому, являются органом-мишенью, которые обильно снабжены рецепторами АПФ2, в то время как возможные механизмы поражения мужской репродуктивной системы SARS-CoV-2 полностью не выяснены. Основное внимание в настоящей статье уделяется краткосрочным осложнениям коронавируса, и здесь при-

обретает значение изучение долгосрочных эффектов, включая возможное воздействие вируса на всю мужскую репродуктивную систему. Цель этого обзора состояла в том, чтобы дать новое представление о различных возможных механизмах поражения мужских гонад SARS-CoV-2.

Naghpanah A. и соавт. выявили, что рецептор АПФ2 экспрессируется как в сперматогенных клетках, так и в соматических клетках семенников. Это указывает на возможность заражения семенников и, как следствие, возможное нарушение процесса сперматогенеза. [3]. Высокая экспрессия TMPRSS2 выявлена в сперматогониях и сперматидях. Ко-экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 в сперматогониях и клетках Лейдига свидетельствует о вероятности инфицирования и дегенерации семенников и возможного развития мужского бесплодия [4].

Одно недавнее исследование обнаружило, что яички являются наиболее обогащенным органом организма по экспрессии рецептора АПФ2. Клет-

ки Лейдига и Сертоли в семенниках имеют значительно более высокие уровни экспрессии АПФ2, чем клетки альвеолярного типа II (АТ2). Согласно исследованию, сперматогонии, которые являются АПФ2-положительными, составляют заметную долю всех сперматогоний в семенниках. Кроме того, гены, связанные с процессом сперматогенеза, были нарушены в АПФ2-положительных сперматогониях, тогда как эти гены полностью функционируют в АПФ2-отрицательных сперматогониях. В связи с этим, считается, что АПФ2-положительные сперматогонии у инфицированных пациентов могут испытывать нарушение сперматогенеза [5].

Возможное заражение коронавирусом клеток Сертоли может привести к нарушению гематотестикулярного барьера, который также известен как барьер семявыносящего эпителия, образованный особыми соединениями между клетками Сертоли. Этот барьер защищает сперматогенез от цитотоксических агентов крови и предотвращает аутоиммунные реакции, поддерживая при этом функцию сперматогенеза [6]. В результате, существует большая вероятность как прямого, так и косвенного поражения мужских гонад коронавирусом, что может привести к дисфункции гонад и нарушению цикла сперматогенеза (рис. 1).

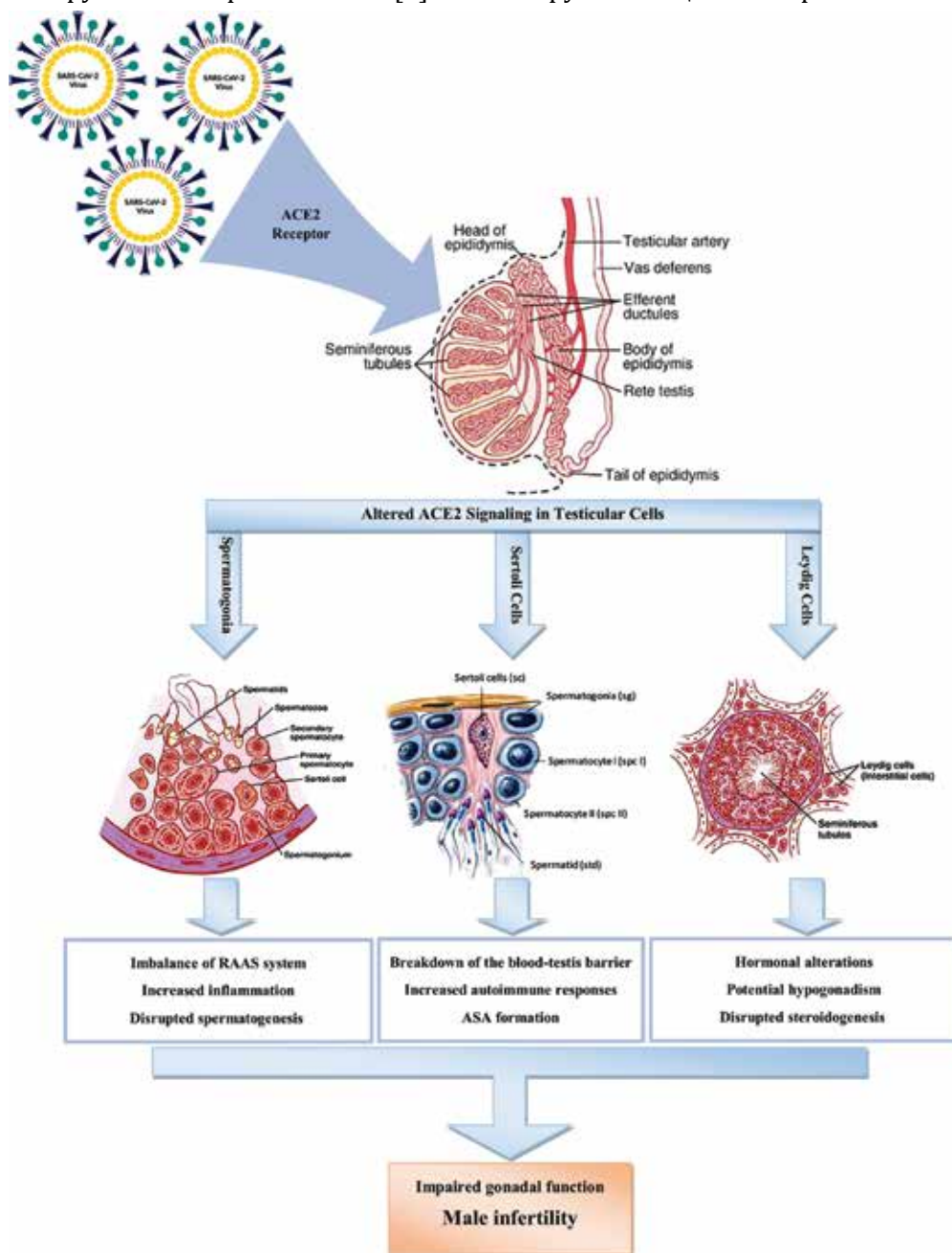


Рис. 1. Возможное влияние SARS-CoV-2 на функцию основных типов клеток семенника за счет измененного сигнального пути АПФ2 [6]

Недавние исследования дали более глубокое понимание функции рецептора АПФ2 и его влияния на мужскую репродуктивную систему [7, 8, 9]. АПФ2 является гомологом ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и возможно играет роль контррегулятора АПФ. Он превращает ангиотензин-II, основной продукт АПФ, в ангиотензин-(1-7), который действует как вазодилататор [10, 11]. Ангиотензин-II является частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая регулирует движение и функцию сперматозоидов, а также контролирует артериальное давление [12].

АПФ имеет две изоформы: соматический АПФ (сАПФ), который экспрессируется во многих тканях, включая клетки Сертоли и Лейдига, и зародышевый АПФ (зАПФ), который обнаруживается исключительно в сперматозоидах и сперматиде [12]. Другое исследование выявило, что мыши с пораженным зародышевым АПФ становятся бесплодными, в то время как мыши с нулевым АПФ2 не имеют нарушений фертильности [13]. Несмотря на некоторые исследования, не демонстрирующие стерильности у мышей с нарушенной функцией АПФ2, роль АПФ2 в снижении уровня ангиотензина-II, вероятно, влияет на созревание и функцию сперматозоидов, что может повлечь потенциальное мужское бесплодие [10, 13].

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к снижению экспрессии рецептора ACE2 и его функционального количества на поверхности мембраны. Это может привести к увеличению действия ангиотензина-II и иметь неблагоприятные последствия для подвижности сперматозоидов и функции гонад. В связи с этим возникает вопрос о возможном влиянии SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему через рецепторы ACE2, что требует дополнительных исследований для более точного ответа на этот вопрос.

Вспышка SARS-CoV в 2003 году сопровождалась различными осложнениями, включая воспаление мужских половых органов. Исследование, проведенное Xu et al., изучавшее вскрытие яичек, полученных от шести смертельных случаев с диагнозом SARS-CoV, обнаружило, что у всех шести случаев был диагностирован орхит. Это исследование также выявило, что орхит, вызванный SARS-CoV, приводил к обширному разрушению ткани яичка, разрушению зародышевых клеток и последующему некрозу семенных канальцев [14]. Имеются убедительные доказательства связанных с полом гормональных изменений при вирусном орхите, которые могут нарушать сперматогенез [15, 16].

Лабораторные анализы этих случаев показали отложение антител в ткани яичка, однако вирусный геном SARS-CoV не удалось выделить из образцов ткани. Это говорит о том, что орхит, вызванный SARS-CoV, вероятно, был обусловлен иммунологической реакцией организма, а не прямым действием вируса [14].

В исследовании, проведенном Yang et al., были обнаружены патологические изменения в 12 образцах яичек у пациентов, умерших от COVID-19. У большинства случаев в образцах яичек не было обнаружено признаков вируса SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР и электронной микроскопии [17]. Однако, наблюдалось значительное повреждение клеток Сертоли и семенных канальцев, потеря клеток Лейдига, а также наличие легких воспалительных инфильтратов в интерстиции яичек. Эти результаты могут предоставить основанные на фактических данных рекомендации относительно возможного непрямого повреждения яичек во время лечения COVID-19.

Размещение семенников предусматривает создание окружающей среды с более низкой температурой, чем внутренняя температура тела, что обеспечивает благоприятные условия для развития половых клеток. Однако инфекции SARS-CoV-2 часто сопровождаются воспалением и симптомами, такими как лихорадка. Любой воспалительный процесс с лихорадкой может негативно повлиять на сперматогенез [14, 18]. (рис.1).

С учетом представленной информации и факта, что SARS-CoV-2 и SARS-CoV обладают одним и тем же рецептором и имеют сходство в генетическом содержимом, можно предположить, что поражение мужских гонад, нарушение сперматогенеза и возможное ухудшение фертильности могут быть осложнением, связанным с SARS-CoV-2 [19, 20, 21].

Исследование, проведенное для измерения уровня андрогенов и гонадотропинов в крови мужчин с диагнозом COVID-19 с целью оценки влияния SARS-CoV-2 на гормональные изменения и функцию мужских гонад выявило, что значительное повышение уровня гонадотропина ЛГ в крови, но уровни тестостерона и ФСГ не показали заметных изменений. Однако у пациентов с COVID-19 были отмечены заметные снижения отношения тестостерона к ЛГ и ФСГ к ЛГ по сравнению с здоровыми людьми. ЛГ стимулирует клетки Лейдига на выработку тестостерона и клетки Сертоли на секрецию ингибина В, который негативно влияет на ФСГ. Исследование предполагает, что SARS-CoV-2, веро-

ятно, сильнее нарушает функцию клеток Лейдига, чем клеток Сертоли [22].

Также было замечено заметное повышение уровня сывороточного пролактина (ПРЛ) у зараженных пациентов. Хотя высокие уровни ПРЛ могут быть вызваны различными причинами, такими как прием лекарств и стресс, гиперпролактинемия может подавлять гипофиз и, в результате, снижать уровень гонадотропинов [23]. Это предположение указывает на возможность того, что SARS-CoV-2 может влиять на функцию мужских половых желез.

Однако стоит отметить, что измерения гормонов были произведены в острой фазе заболевания [22]. Проведение длительного наблюдения и изучение гормонального статуса этих пациентов имеют большое значение и подчеркивают важность дальнейших проспективных долгосрочных исследований изменений половых гормонов у мужчин с SARS-CoV-2 для оценки их гонадной функции.

Исходя из вышеуказанных факторов, предполагается, что у пациентов с COVID-19 возможно образование антиспермальных антигенов (АСА) и последующие проблемы с бесплодием. Это связано с несколькими основаниями:

1. Высокая экспрессия рецептора АПФ2 на клетках Сертоли и их участие в формировании гематотестикулярного барьера. Воздействие SARS-CoV-2 на клетки Сертоли может привести к разрушению этого барьера, который обычно защищает сперматозоиды от иммунных реакций, связанных с образованием АСА. Это может в дальнейшем нарушить мужскую фертильность [24, 25].
2. Орхит как осложнение SARS-CoV. Учитывая схожесть SARS-CoV-2 и SARS-CoV, возможное развитие орхита и образование АСА у пациентов с COVID-19 может также привести к нарушению мужской фертильности [19, 20, 21, 22].
3. Высокая экспрессия АПФ2 на семенниках и сперматогониях, делающая их потенциальной мишенью инфекции и воспаления, вызванных SARS-CoV-2. Это может привести к развитию АСА и последующему иммунному ответу, что в свою очередь может вызвать мужское бесплодие [25, 26].

С учетом вышеизложенного, предполагается, что развитие антиспермальных антигенов, последующий иммунный ответ и иммунологическое бесплодие могут быть осложнениями, связанными

с инфекцией SARS-CoV-2. В связи с этим, рекомендуется проведение дальнейших исследований, направленных на изучение образования АСА и влияния SARS-CoV-2 на мужские половые железы.

Распространенность мужского бесплодия и ограничения традиционных методов диагностики побудили к поиску новых подходов для прогнозирования фертильности. В прошлом, анализ спермы играл решающую роль в прогнозировании мужской фертильности, но последние исследования показали, что нормальные параметры спермы не всегда гарантируют способность к зачатию [27, 28]. В связи с этим, индекс фрагментации ДНК (DFI) спермы приобрел клиническое значение как метод оценки фертильности. DFI измеряет количество поврежденного генетического материала в сперматозоидах с пороговым значением 20–30%, определенным в различных исследованиях. Зрелые сперматозоиды нуждаются в целостности ДНК для успешного оплодотворения. Нарушение целостности ДНК обусловлено апоптозом и избыточным количеством активных форм кислорода (АФК) и может быть связано с различными причинами, такими как употребление наркотиков, курение, высокая температура яичек и инфекции, что может повысить DFI и вероятность бесплодия [27, 29, 30, 31, 32, 33].

Учитывая перспективность DFI в оценке риска бесплодия и результаты исследований, указывающие на связь между увеличением DFI и инфекцией различными микроорганизмами (Lewis et al., 2008), можно предположить, что добавление оценки DFI к традиционным методам диагностики, таким как анализ спермы, может быть решающим фактором в изучении возможных последствий снижения мужской фертильности из-за инфекции SARS-CoV-2.

Механизмы мужского бесплодия, связанные с окислительным стрессом, широко документированы. Окислительный стресс может повлиять на качество спермы, нарушить ее функции и подвижность, вызывая внутриклеточное окислительное повреждение сперматозоидов, повреждение их ДНК и индукцию путей апоптоза [30]. Повышение температуры яичек, вызванное лихорадкой, связанной с инфекцией SARS-CoV-2, также может способствовать повышению уровня DFI спермы [30]. В целом, это подчеркивает важность использования DFI спермы в качестве определяющего фактора мужского бесплодия у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Заключение

Исследования, посвященные возможному влиянию COVID-19 на мужскую фертильность, в значительной степени ограничены оценкой острофазовых эффектов и осложнений вируса, а не его долгосрочных последствий. Для достоверной оценки долгосрочных эффектов на мужскую репродуктивную систему, предлагается включать в будущие исследования долгосрочное наблюдение за пациентами, которые перенесли COVID-19.

Метод DFI спермы, измеряющий количество поврежденной генетической информации в сперматозоидах, является многообещающим детерминантом мужского бесплодия. Рекомендуется включить его в исследования, анализирующие факторы репродуктивного здоровья мужчин, наряду с традиционными методами, такими как анализ спермы и изучение половых гормонов.

Стоит также обратить внимание на возможность индуцированного SARS-CoV-2 поражения мужской репродуктивной системы и образования антиспермальных антигенов (АСА), что может привести к иммунологическому бесплодию у пациентов с COVID-19.

В заключение, необходимо проводить долгосрочные исследования с использованием DFI спермы и других методов, чтобы полноценно оценить влияние COVID-19 на мужскую фертильность и понять потенциальные механизмы, связанные с этим эффектом.

Литература

- Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., et al SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO Journal*. 2020;39(10):e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* 2020.01.31.929042. Accessed October 05, 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042>
- Hagphanah A., Masjedi F., Alborzi S. et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia*. 2021;53:e13883. <https://doi.org/10.1111/and.13883>
- Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells*. 2020;9(4):920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- Fan C., Li K., Ding Y., Lu W.L., Wang J. (2020). ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
- Archana S.S., Selvaraju S., Binsila B. K., Arangasamy A., Krawetz S.A. (2019). Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Molecular Reproduction and Development*, 86(11), 1485–1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
- Hermann B.P., Cheng K., Singh A. et al (2018). The mammalian spermatogenesis single-cell transcriptome, from spermatogonial stem cells to spermatids. *Cell Reports*, 25(6), 1650–1667.e1658. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.026>
- Jan S.Z., Vormer T.L., Jongejan A. et al (2017). Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development*, 144(20), 3659–3673. <https://doi.org/10.1242/dev.152413>
- Wang Z., Xu X. (2020). scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection, in spermatogonia. *Leydig and Sertoli Cells*. *Cells*, 9(4), 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- Douglas G.C., O'Bryan M.K., Hedger M.P., Lee D.K., Yarski M.A., Smith A.I., Lew R.A. (2004). The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*, 145(10), 4703–4711. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0443>
- Pencheva M., Koeva Y., Atanassova N. (2015). Protective role of germinal angiotensin I converting enzyme (gACE) for sperm and fertilization. *Acta Morphologica Et Anthropologica*, 22, 167–175.
- Gianzo M., Muñoz-Hoyos I., Urizar-Arenaza I., Larreategui Z., Quintana F., Garrido N., Subirán N., Irazusta J. (2016). Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. *Fertility and Sterility*, 105(3), 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.004>
- Pan P.P., Zhan Q.T., Le F., Zheng Y.M., Jin F. (2013). Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21071–21086. <https://doi.org/10.3390/ijms141021071>
- Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E., Peh S., Gu J. (2006). Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of Reproduction*, 74(2), 410–416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
- Barták, V. (1973). Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *Journal of Reproduction and Fertility*, 32(3), 491–494. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0320491>
- Ku J.H., Kim Y.H., Jeon Y.S., Lee N.K. (1999). The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. *BJU International*, 84(7), 839–842. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00273.x>
- Yang, M., Chen, S., Huang, B. O., Zhong, J.-M., Su, H., Chen,

- Y.-J.,Cao, Q.,Ma, L.,He, J.,Li, X.-F.,Li, X.,Zhou, J.-J.,Fan, J.,Luo, D.-J.,Chang, X.-N.,Arkun, K.,Zhou, M., &Nie, X.(2020).Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications.European Urology Focus,6(5),1124–1129.<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
18. Hedger, M. P.(2011).Toll-like receptors and signalling in spermatogenesis and testicular responses to inflammation-A perspective.Journal of Reproductive Immunology,88(2),130–141.<https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.010>
19. Gralinski, L. E., &Menachery, V. D.(2020).Return of the coronavirus: 2019-nCoV.Viruses,12(2),135.<https://doi.org/10.3390/v12020135>.
20. Lu, R.,Zhao, X.,Li, J.,Niu, P.,Yang, B. O.,Wu, H.,Wang, W.,Song, H.,Huang, B.,Zhu, N. A.,Bi, Y.,Ma, X.,Zhan, F.,Wang, L.,Hu, T.,Zhou, H.,Hu, Z.,Zhou, W.,Zhao, L. I., ...Tan, W.(2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding.Lancet,395(10224),565–574.[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
21. Zhang, H.,Penninger, J. M.,Li, Y.,Zhong, N., Slutsky, A. S.(2020).Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target.Intensive Care Medicine,46(4),586–590.<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
22. Ma, L.,Xie, W.,Li, D.,Shi, L.,Mao, Y.,Xiong, Y.,Zhang, M.(2020).Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
23. Brown R.S.E., Khant Aung Z., Phillipps H.R., Barad Z., Lein H.-J., Boehm U., Szawka R.E., Grattan D.R.(2019). Acute suppression of LH secretion by prolactin in female mice is mediated by kisspeptin neurons in the arcuate nucleus.Endocrinology,160(5),1323–1332.<https://doi.org/10.1210/en.2019-00038>
24. Archana S.S., Selvaraju S., Binsila B.K., Arangasamy, A., Krawetz S. A.(2019).Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review.Molecular Reproduction and Development,86(11),1485–1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
25. Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W. L., Wang, J.(2020).ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
26. Marconi, M., &Weidner, W.(2017).Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. InImmune Infertility(pp.133–147).
27. Кочетов А.Г., Голубчиков В.А., Ситников Н.В., Оболенский В.А., Грошилж С.М., Иванов А.О., Карпин С.П. Эффективность использования сочетания физических факторов в лечении патоспермии у больных хроническим простатитом / Российский медицинский журнал. 2003. № 6. С. 32.
28. Cissen, M.,Wely, M. V.,Scholten, I.,Mansell, S.,Bruin, J. P. D.,Mol, B. W.,Baat, D.,Repping, S., &Hamer, G.(2016). Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis.PLoS One,11(11), e0165125.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165125>
29. Esteves, S. C.(2014).Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination.International Brazilian Journal of Urology,40(4),443–453.<https://doi.org/10.1590/s1677-5538.Ibju.2014.04.02>
30. Chamley, L. W., &Clarke, G. N.(2007).Antisperm antibodies and conception.Seminars in Immunopathology,29(2),169–184.<https://doi.org/10.1007/s00281-007-0075-2>
31. Evenson, D. P., &Wixon, R.(2006).Clinical aspects of sperm DNA fragmentation detection and male infertility.Theriogenology,65(5),979–991.<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005>
32. Lewis, S. E. M.,Agbaje, I., &Alvarez, J.(2008).Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis.Systems Biology in Reproductive Medicine,54(3),111–125. <https://doi.org/10.1080/19396360801957739>
33. Masjedi, F.,Keshtgar, S.,Zal, F.,Talaie-Khozani, T.,Sameti, S.,Fallahi, S., &Kazeroni, M.(2020).Effects of vitamin D on steroidogenesis, reactive oxygen species production, and enzymatic antioxidant defense in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,197,105521. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105521>.

Контакты авторов:

Матар Хасан Т. Дж.

e-mail: Dr.urologist.hasan@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 632.95.026.1:612.017.1:616.379-008.64 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.99.46.056 © Коллектив авторов, 2023

Волчек И.А.¹, Зубрицкий В.Ф.¹, Фоминых Е.М.^{1,2}**ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА 2 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»² ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по городу Москве»

Аннотация. В статье представлены результаты изучения иммунного статуса у соматически здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании определения ответа мононуклеарных клеток на антигенную стимуляцию. Также была проведена оценка продукции IL-2 мононуклеарными лейкоцитами периферической крови и количество лимфоцитов, несущих рецептор IL-2Ra у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Практическим выводом из полученных данных является тезис о целесообразности профилактического и лечебного использования препаратов интерлейкина 2 для профилактики и лечения постоперационной гнойной хирургической инфекции в группах риска. Другим итогом является вывод о необходимости учитывать данные о низком пороге чувствительности к IL-2 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что делает желательным лабораторный контроль чувствительности клеток к IL-2, или назначение малых доз препаратов.

Ключевые слова: иммунитет, профилактика, сахарный диабет, интерлейкин 2.

Volchek I.A.¹, Zubritskiy V.F.¹, Fominykh E.M.^{1,2}**IMMUNOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF INTERLEUKIN 2 DRUGS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE SURGICAL INFECTION**¹ Medical Institute of Continuing Education of ROSBIOTECH² Federal state healthcare institution "Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the city of Moscow"

Abstract. The article presents the results of studying the immune status in somatically healthy people and patients with type 2 diabetes mellitus based on the determination of the response of mononuclear cells to antigenic stimulation. The production of IL-2 by peripheral blood mononuclear leukocytes and the number of lymphocytes carrying the IL-2Ra receptor in patients with type 2 diabetes mellitus were also evaluated. A practical conclusion from the data obtained is the thesis about the expediency of preventive and curative use of interleukin 2 preparations for the prevention and treatment of postoperative purulent surgical infection in risk groups. Another result is the conclusion that it is necessary to take into account the data on the low threshold of sensitivity to IL-2 in patients with type 2 diabetes mellitus, which makes laboratory control of the sensitivity of cells to IL-2 desirable, or the appointment of small doses of drugs.

Keywords: immunity, prevention, diabetes mellitus, interleukin 2.

Актуальность темы исследования

Внедрение в клиническую практику способов асептики и антисептики позволило значительно уменьшить случаи послеоперационной хирургической инфекции, однако у иммунокомпрометированных больных такие осложнения могут возникнуть и при соблюдении всех принципов предупреждения микробной колонизации операционной раны [2, 10]. Диссеминация микрофлоры и развитие устойчивого микробиоценоза операционной раны возможно при ослаблении иммунологического контроля за индигенной микрофлорой [3, 10].

Методы асептики и антисептики могут вполне успешно применяться для стерилизации операционной раны, но влиять на иммунную толерантность они не могут. В этой связи, после прекращения действия антисептика, или при наличии антибиотикорезистентности, формирование микро-

биологического сообщества в раневом дефекте, на фоне низкой иммунной реактивности становится крайне вероятным [3].

В этой связи становится очевидным – у данных пациентов добиться значительного уменьшения числа осложнений без использования методов иммуномодуляции не представляется возможным.

К развитию вторичных иммунодефицитов могут приводить различные причины, однако одной из наиболее распространённых является сахарный диабет [2, 3, 8, 10]. Именно по этому ВОЗ включила сахарный диабет в классификацию болезней, приводящих к развитию вторичного иммунодефицита [9, 10]. В многочисленных исследованиях было показано, что у больных сахарным диабетом отмечается многофакторное снижение функциональной активности системы иммунитета, особенно выраженное при декомпенсации сахарного диабета [9].

У пациентов с сахарным диабетом, для профи-

лактики послеоперационных гнойно-септических осложнений использовались различные схемы и препараты иммуноориентированной терапии, однако почти все они себя не оправдали. Главной причиной низкой эффективности или воспроизводимости был слабый учет индивидуальных показаний и недостаточное понимание механизмов развития иммунного ответа при гнойно-септических осложнениях [2, 4].

Другая проблема состоит в отсутствии разнообразия в списке средств для экстренной коррекции иммунного статуса, а достижение клинического эффекта при этом возможно только при проведении курсового лечения от нескольких дней до месяца [11]. Этого времени нет в случае возникновения многих хирургических заболеваний и, тем более травм. Именно по этой причине методы иммуноориентированной терапии не упоминаются в схемах профилактики послеоперационной инфекции [10]. Однако цитокины, в отличие от прочих препаратом иммуноориентированной направленности, позволяют добиться наиболее быстрого клинического результата [5, 12, 28]. Так, эффекты после однократного введения интерлейкина-2 достигают максимума через 1-3 суток и сохраняются в течение 12 суток [12].

В настоящее время открыто большое количество различных цитокинов (учитывая подклассы и субклассы интерлейкинов, хемокинов, интерферонов и факторов некроза опухоли) [2, 12, 17, 18, 28]. Следует отметить, что роль в физиологических процессах каждого из них изучен в разной степени, но постоянно появляются сообщения о новых их свойствах, таким образом процесс познания их продолжается. В отношении фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина -2 (ИЛ-2) и интерферона- альфа (ИФН-альфа) имеется достаточное количество фактологического материала, позволяющая расценивать определение их уровня как информативные маркеры процессов воспаления и иммуногенеза [2, 3, 6, 7, 9, 12, 28]. Некоторые из них, в частности интерлейкин – 2, производятся промышленным способом и доступны для клинического использования [2].

Роль цитокинов в работе системы иммунитета

Как известно, процессы регенерации раны и антимикробной защиты тесно связаны с воспалительной реакцией [12, 13, 17, 28]. Избыточность или недостаточность воспаления может играть значимую роль в патогенезе гнойной хирургической

инфекции. Использование способов воздействия на иммунные механизмы без учета их исходного статуса может оказать негативное действие, аналогичное действиям «слона в посудной лавке» [2]. Из этого следует вывод о необходимости индивидуального подхода к диагностике, выбору средств и схем проведения иммунокоррекции при планировании оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде. Персонализированный подход требует индивидуального определения иммунного статуса пациента [2]. Однако, лабораторные методы диагностики имеются не во всех медицинских учреждениях, и еще меньше специалистов, имеющих опыт оценки полученных данных.

Реакции воспаления и иммунореактивности обусловлены уровнем и активностью регуляторных молекул – цитокинов [3, 17, 28]. Гнойная хирургическая инфекция, равно, как и многие другие инфекционные заболевания, имеют в основе патогенеза дисбаланс цитокинов с активацией провоспалительного звена на фоне недостаточности нормальной эффекторной функции [17, 28]. Таким образом: определение уровня цитокинов будет характеризовать состояние системы иммунитета.

Рассмотрим основные функции указанных цитокинов и их роли в формировании и поддержании иммунного суверенитета, как одного из основных факторов возникновения гнойной хирургической инфекции. Так, **фактором некроза опухоли (ФНО, ФНО- альфа, фактор некроза опухоли-альфа, тумор-некротический фактор, кахексин, кахектин)** — называют провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами [1, 2, 7]. Этот белок оказывает многофакторное воздействие, в том числе влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма и активирует лейкоциты. При хроническом воспалении ФНО-альфа активирует катаболические процессы и тем самым способствует развитию кахексии - симптома многих хронических заболеваний [1], чем и обусловлено одно из синонимических терминов – «кахексин».

Мы разделяем мнение авторов, в работе которых ФНО-альфа рассматривается как один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов и регуляторных белков, играющих важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток [2, 7].

Биологическая активность ФНО-альфа опосредуется связыванием со специфическими мембранными рецепторами, которые экспрессируются на многих клетках, включая полиморфно-ядерные лейкоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и др. Связывание ФНО-альфа с соответствующими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции NF- κ B, AP-1, которые, в свою очередь, регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют программированную гибель клеток (апоптоз) [2, 7]. ФНО-альфа индуцирует некроз опухолевых клеток, активирует полиморфноядерные лейкоциты, проявляет антивирусную активность. Цитотоксическое действие ФНО-альфа на опухолевую клетку связано с деградацией ДНК и нарушением функционирования митохондрий. Литический эффект ФНО-альфа усиливается в присутствии интерферона. Один из механизмов синергического действия двух этих цитокинов состоит в усилении экспрессии рецепторов к ФНО-альфа на опухолевых клетках под влиянием интерферонов [1, 7]. Под влиянием ФНО-альфа резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов [24].

Таким образом активация ФНО-альфа является показателем стимуляции выработки провоспалительных цитокинов. Известны лекарственные препараты содержащие ФНО-а, однако они используются только для лечения некоторых видов онкологических и ревматологических заболеваний [2]. Работы, посвященные использованию ФНО-альфа для профилактики хирургической инфекции, в специальной литературе отсутствуют.

Еще одной группой цитокинов, определение которых свидетельствует о течении процессов воспаления и иммуногенеза, являются интерфероны. Семейство интерферонов (IFN) включает 3 различных класса IFN: тип I, тип II и тип III и выполняют множество биологических функций [2, 17, 18, 28]. **Интерферон-альфа (ИФН-альфа, IFN- α)** относится к интерферонам I типа. Он продуцируется ядродержащими клетками (в том числе лейкоцитами) и вызывает стимуляцию активности макрофагов и NK клеток [29]. В этой связи важным свойством продукции ИФН α и активности процесса при аутоиммунных заболеваниях является формирование порочных кругов, так как интерферон стимулирует активность иммунокомпетентных клеток, что ведет к повышению его концентрации,

и способствует быстрой самоамплификации [18].

Наиболее известная функция IFN- α – участие в противовирусной защите. Однако, другой, не менее важной, но менее известной, является его роль в аутоиммунитете, так как существуют доказательства участия интерферонов I типа (IFN- α и β) в патогенезе некоторых аутоиммунных воспалительных заболеваний [18].

Следовательно, индукция экспрессии IFN I типа в клетках дополнительно увеличивает продукцию IFN I типа соседними клетками, что приводит к самоусиливающейся петле «прямой связи» и создает потенциал для усиления иммунопатологии при системных аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, некоторые антигены, которые являются известными мишенями при системных аутоиммунных заболеваниях, очень чувствительны к интерферон-опосредованной индукции, дополнительно усиливая антиген-зависимые патологические ответы при этих заболеваниях [18].

Известно, что повышенные уровни IFN типа I, IFN- α , усиливают экспрессию TLR и других сенсоров цитозольных нуклеиновых кислот, усиливают активированный T-клеточный ответ и гуморальный иммунитет, способствуя презентации антигена антигенпрезентирующими клетками. При отсутствии контроля эти реакции могут быть патологическими [17].

Таким образом, повышение уровня интерферона альфа, его спонтанный гиперсинтез мононуклеарами, являются, признаками дисфункции цитокиновой системы и, вследствие этого, высокого риска хирургической инфекции.

Препараты интерферона (IFN- α рекомбинантный в различных прописях) используются для профилактики и лечения онкологических заболеваний и вирусных инфекций, однако теоретическое обоснование использования интерферона для профилактики гнойно-септических инфекций не очень убедительно. В этой связи работы по использованию препаратов интерферона для профилактики и лечения гнойно-септических состояний являются единичными, а в инструкции к препарату от производителя отсутствуют упоминания на возможность такого применения [2].

Одними из наиболее изученных и известных семейств цитокинов – гемопэтинов является группа «семейства IL-2», которая включает гормон роста, пролактин, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL13, IL-15, GM-CSF и др. Все цитокины семейства IL-2 действуют через рецепторы интер-

лейкина: рецептор 2 альфа (CD25), рецептор интерлейкина 2 бета (CD122) и рецептор $\gamma\delta$ (общая гамма-цепь) [2, 12, 15, 16, 28].

Интерлейкин -2 (ИЛ-2, Interleukin-2, IL-2) является одним из ключевых медиаторов воспаления и иммунитета. Основными эндогенными продуцентами ИЛ-2 являются активированные Th1 CD4+ лимфоциты (90% продукции эндогенного ИЛ-2), а также цитотоксические CD8+ лимфоциты (10% продукции эндогенного ИЛ-2) [13].

Сейчас известно 3 типа рецепторов для ИЛ-2. Наиболее важен высокоаффинный рецептор, который составляет всего 10% от количества всех рецепторных молекул для ИЛ-2 на клетках-мишенях. Он состоит из 3-х цепей: две цепи - ИЛ2R- α (CD25, p55) и ИЛ2R- β (CD122, p75). Эти две цепи работают в качестве связывающего лиганда, а третья цепь ИЛ2R- γ (CD 132, p64) обеспечивает проведение сигнала внутрь клетки [15].

Растворимый в сыворотке рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R) высвобождается активированными Т-лимфоцитами и рассматривается как параметр для активации Т-лимфоцитов. Небольшое количество sIL-2R продуцируются В-лимфоцитами [16].

Продукцию эндогенного ИЛ-2 вызывают два типа сигналов. Первый тип сигнала возникает при связывании TCR с антигеном МНС или индуцируется взаимодействием антител с TCR, а также лектинами. Второй тип сигнала возникает при связывании с поверхностью Т-лимфоцита молекул CD28 или CTLA-4 с B7-2 и B7-1, расположенных на поверхности АПК. Максимальная продукция ИЛ-2 наблюдается при воздействии обоих сигналов. При воздействии только 1-го сигнала возникает анаргия Т-лимфоцита, приводящая к неспособности клетки отвечать на повторный антигенный сигнал. В этом случае, эндогенный или экзогенный ИЛ-2 может заменять 2-ой сигнал и предотвращать анаргию [23, 29].

Имунобиологическая роль эндогенного ИЛ-2 заключается в регуляции типа и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости иммунокомпетентных клеток. Цитокиновая регуляция функций иммунокомпетентных клеток ИЛ-2 осуществляется по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам. ИЛ-2 участвует в реакциях как адаптивного, так и врожденного иммунитета. ИЛ-2 обладает способностью воздействовать на иммунокомпетентные клетки. Основные из них - активированные Т- и В-лимфоциты и NK-клетки, для

которых он является фактором роста и дифференцировки. ИЛ-2 воздействует также на моноциты, несущие рецептор для ИЛ-2 на своей поверхности, усиливая генерацию активных форм кислорода и перекисей [12, 16].

Равно, как и другие ключевые цитокины, повышение или понижение интерлейкина 2 говорит об активации или ингибиции процессов, контролируемых данным цитокином. Например, повышение уровня ИЛ-2 может указывать на активацию ТН1 хелперов и цитотоксических клеток, натуральных киллеров, возможных нейрональных нарушениях и повышении проницаемости гемато-энцефалического барьера [29].

Воздействие ИЛ-2 на другие виды клеток. ИЛ-2 повышает образование эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидный и эритроидный ростки кроветворения, способствует развитию экстрамедуллярных очагов гемопоэза. ИЛ-2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы регенерации тканей [12].

Заслуживают внимания данные, которые показывают связь дефицита интерлейкина-2 или дефекта передачи сигналов интерлейкина-2-рецептора и сахарного диабета (СД1 и СД2) [23]. Детальное изучение этого механизма показало, что у пациентов с СД1 нарушается процесс передачи сигнала ИЛ-2, через рецептор STAT5. В следствии этого тормозится миграция иммунных клеток в зону поражения, что ведет к повышенному риску раневой инфекции и извращению воспалительных процессов, необходимых для закрытия раны. Основываясь на этих данных, были проведены клинические испытания, включающие введение ИЛ-2 пациентам с СД1, что привело к обнадеживающим результатам [19, 23].

При СД2, вероятно, также изменяется передача сигналов ИЛ-2, хотя эта связь недостаточно изучена. В частности, показано значительное снижение ИЛ-2 в плазме крови пациентов с СД2 по сравнению со здоровым контролем [21].

Первоначально Т-reg клетки человека были охарактеризованы S. Sakaguchi et. al (1995). как CD4+ Т клетки, которые конститутивно экспрессируют рецептор α цепи ИЛ2 (CD25) [26].

Другие исследователи выявили увеличение уровня sIL-2R в крови у пациентов с СД2. Установлено, что повышенные уровни sIL-2R были связаны со снижением частоты Т-reg, увеличением частоты Т-хелперных клеток и более высоким процентом ИЛ-2 α не-Т-reg Т- субкласса клеток [14].

В несколько традиционных, с точки зрения иммунологии, но клинически выверенных исследованиях отечественных ученых показано, что включение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2 человека) (ронколейкин) в состав комплексной терапии сепсиса при тяжелых гнойно-некротических процессах на фоне экспериментального диабета снижает тяжесть интоксикации, уменьшает тяжесть проявлений системного воспаления и органной дисфункции. Установлено что двукратное введение ронколейкина повышает выживаемость на 50 % ($p < 0,01$), т.е. в 2,6 раз [11].

Эти результаты указывают на перспективность использования ИЛ-2 в комплексе профилактики и лечения раневых осложнений у больных СД. В настоящее время установлено, что терапия низкими дозами ИЛ-2 предпочтительно активирует клетки Treg из-за свойственной им высокой экспрессии ИЛ-2R α [19].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) еще один из важных регуляторных белков, участвующих в механизмах иммунотолерантности. Интерлейкин-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками [1, 2, 20], а также рядом клеток, не являющихся иммунными. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [20]. Этот цитокин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопозеза [1]. Кроме того, ИЛ-6 обладает пирогенными свойствами, а также, действуя на клетки мозга, способствует выбросу АКТГ [1]. Этот цитокин обладает слабой противовирусной активностью, индуцирует В-клеточную дифференцировку и стимулирует секрецию иммуноглобулина G (IgG) [20]. Он проявляет свойства, присущие другим провоспалительным цитокинам, возможно, также провоцируя процессы фиброза [22].

Таким образом, гиперпродукция ИЛ-6 при наличии аутосенсibilизации может быть признаком повреждения тканей и/или непосредственным участником повреждения органа-мишени [6]. В роли такого органа может выступать ткань поджелудочной железы. Однако, данных о уровне ИЛ-6 при сахарном диабете в доступной литературе не найдено.

Таким образом, повышение уровня регулятор-

ных цитокинов может свидетельствовать о сохранении воспаления даже при отсутствии явного гнойного очага. При возникновении гнойно-септического состояния весьма вероятно истощение пула цитокинов, что будет приводить к снижению иммунного ответа. Другим теоретическим предположением является возможность аутоиммунного поражения ткани поджелудочной железы, что будет обуславливать комбинацию иммуносупрессивного состояния и метаболических нарушений.

Определение уровней цитокинов у пациентов с сахарным диабетом

Для подтверждения собственных предположений, подтверждения данных литературы и обоснования применения ИЛ-2 в качестве профилактического и лечебного средства нами проведены исследования *in vitro*.

Проводилось определение ответа мононуклеарных клеток на антигенную стимуляцию среди здоровых пациентов и пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Выбор пациентов с сахарным диабетом 2 типа был определен в связи с тем, что сахарный диабет является одной из наиболее распространенных и актуальных факторов риска развития посттравматических и постоперационных гнойных осложнений.

В исследовании были использованы мононуклеарные клетки (МНК) крови 10 здоровых доноров (5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 25 до 42 лет) и 12 больных СД 2 в стадии компенсации. Наличие компенсации оценивали клинически (отсутствие жалоб и клинических признаков) и лабораторно (уровень гликемии и гликированного гемоглобина). Выделение клеток из крови осуществляли градиентным центрифугированием [8].

Клетки в концентрации 2×10^6 /мл культивировали в течение 36 ч или в среде RPMI 1640 (базальная продукция), или в среде с добавлением неспецифического митогена - ФГА (фитогеммагглютинин Р, РНА Р, Sigma). По окончании культивирования определяли уровень цитокинов в культуральных супернатантах: фактора некроза опухоли - альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона- альфа (ИФН-альфа). Цитокины определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства компании «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистическую обработку результатов проводили с использованием парного критерия Стьюдента.

Полученные данные представлены в таблицах 1-4.

Таблица 1

Уровень ФНО-альфа (пг/мл).

	Базальная	ФГА стимулированная
Контроль	13,3±12,1	45,75±10,2*
СД2	43,1±10,1	72,2±21,1

Примечание: * - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с базальной продукцией

Таблица 2

Уровень ИЛ-6 (пг/мл)

	Базальная	ФГА стимулированная
Контроль	256,1±14,5	662,6±18,5*
СД2	336,1±22,6	778,3±12,4*

Примечание: * - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с базальной продукцией

Таблица 3

Уровень ИФ-альфа (пг/мл)

	Базальная	ФГА стимулированная
Контроль	1,2±5,9	12,2±6,4*
СД2	3,3±2,6	5,8±2,5

Примечание: * - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с базальной продукцией

Таблица 4

Уровень ИЛ-2 (пг/мл).

	Базальная	ФГА стимулированная
Контроль	2,0±7,5	40,0±50,0*
СД2	99,6±6,9	96,5±13,6

Примечание: * - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с базальной продукцией

Таблица 5

Продукция ИЛ-2 мононуклеарными лейкоцитами периферической крови и количество лимфоцитов, несущих рецептор ИЛ-2R α у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (данные в пг/мл)

Показатели	Здоровые	СД1	СД2
Базальная продукция	4,0±5,5	58,4±12,2#	102,3±10,9#
ФГА стимулированная	39,7±44,5*	70,6±12,1	106,7±12,9
CD 25 ИЛ-2R α (%)	23,4±4,7	25,5±4,9	31,3±12,0
CD 25 ИЛ-2R α (тыс/мл)	612±203	611±187	589±211

Примечание:

* - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем до стимуляции# - статистически достоверно ($P \leq 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем здоровых доноров

Как видно из таблиц, в группе здоровых доноров уровень всех исследованных цитокинов при стимуляции ФГА достоверно увеличивался. В группе больных СД2 достоверно повышался лишь уровень ИЛ-6, однако, базальная продукция всех групп цитокинов была повышена. Эти результаты свидетельствуют о дисбалансе регуляции цитокиновой продукции при сахарном диабете 2 типа.

Следовательно, при сахарном диабете 2 типа определяются изменения уровня цитокинов, которые указывают на наличие иммунопатологии. Измененная или нерегулируемая передача сигналов цитокинов может снижать пороги как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа у пациентов [19, 24].

С целью подтверждения своей теории было проведено ещё одно исследование – у 16 здоровых людей (9 мужчин и 7 женщин), 12 больных СД 1 (5 мужчин и 7 женщин) и 16 больных СД 2 (10 мужчин и 6 женщин) определена продукция ИЛ-2 мононуклеарными лейкоцитами периферической крови и количество лимфоцитов, несущих рецептор ИЛ-2R α . Все обследованные были не моложе 22, и не старше 47 лет. Пациенты с сахарным диабетом находились в стадии компенсации. Наличие компенсации оценивали клинически (отсутствие жалоб и клинических признаков) и лабораторно (уровень гликемии и гликированного гемоглобина).

Исследования проводили по методике, описанной ранее, с идентификацией результатов методом ИФА, а также, для определения CD4+25+ клеток, методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами фирмы Beckman Coulter (табл. 5).

Как видно из таблицы, ответ МНК здоровых доноров на стимуляцию был достоверно выше контроля (базальная продукция).

В группе больных ответ на стимуляцию практически отсутствовал, однако, уровень базальной продукции был ИЛ-2 достоверно выше, по сравнению с таковым в группе здоровых доноров.

При этом экспрессия CD 25 ИЛ-2R α практически не различалась во всех группах пациентов.

Обсуждение результатов

Полученные результаты свидетельствуют о высокой спонтанной продукции ИЛ-2 и неответности на антигенный стимул при СД1 и СД2, что, указывает на глубокие нарушения Т-клеточной регуляции, соотношения Th1/Th2 и Treg.

Кроме того, последующие исследования показали, что CD25 также экспрессируется на активи-

рованных CD4+ Т клетках, а Treg представлены несколькими субпопуляциями Т клеток, состоящими из естественных CD4+CD25+FOXP3+ (nTreg) и индуцированных регуляторных клеток (iTreg) [14, 15, 17].

По уровню экспрессии FOXP3 Treg могут быть разделены на несколько популяций: покоящиеся Treg с фенотипом CD25highCD45RA+FOXP3low, активированные Treg с фенотипом CD25highCD45RAFOXP3high. Эти популяции обладают супрессорными свойствами *in vitro*. А третья, с фенотипом CD25highCD45RAFOXP3low – цитокинсекретирующая, с потенциалом Th17, не проявляла супрессорных свойств [14, 15, 17].

Поэтому, исходя из полученных данных, когда уровень экспрессии был одинаков во всех группах обследованных, судить об уровне регуляторных Т-лимфоцитов некорректно. С другой стороны, поскольку базальная экспрессия рецептора ИЛ-2R α (CD25) у всех обследованных была одинакова, а ответ на стимуляцию в виде продукции ИЛ-2 разный (табл. 5), можно с уверенностью утверждать факт глубокого нарушения Т-клеточных регуляторных процессов у больных СД 1 и 2, а, вероятно, и у других пациентов с аутоиммунной патологией [5].

Однако, защитный характер лечения ИЛ-2 зависит от дозы. Низкие дозы ИЛ-2 предотвращают СД, защищая клетки, продуцирующие инсулин поджелудочной железы, в то время как высокие дозы ИЛ-2 оказывают вредное воздействие на профилактику СД.

Показано, что избыток цитокинов вызывает резистентность к инсулину и, следовательно, проявления диабета 2 типа в результате сложной иммуно-физиологической реакции на хирургическое вмешательство [28].

Операции на фоне диабета вызывают иные изменения динамики цитокинов, у изначально здоровых пациентов сравнительно с больными СД 2 [27].

Показано также, что в группах риска по критериям протокола общего состояния здоровья («здоров» или «почти здоров» - Senieur Protocol) у лиц возрастных категорий 39 - 70 лет наблюдается недостаток синтеза ИЛ-2 и гиперпродукция ИЛ-6 супернатантах нестимулированных РВМС и РВЛ, а также активация гена ИЛ-6 [25].

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в группе риска, которым является сахарный диабет, наблюдается инверсия и/или недостаточность цитокинового

ответа с базальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, отсутствием ответа на стандартную антигенную стимуляцию одного из ключевых интерлейкинов, IL-2, и, на этом фоне, гиперответственности IL-6, который является маркером риска фатальных осложнений.

Вышеизложенное позволяет заключить, что сахарный диабет характеризуется глубокими нарушениями регуляторных функций системы иммунитета, активными процессами и/или склонностью к реакциям гиперчувствительности клеточного и гуморального иммунитета на антигены собственных тканей и экзогенные антигены, высокой вероятностью возникновения инфекционных, гнойно-септических процессов, нарушений регенерации и реакций инфекционной аллергии по немедленному и замедленному типам. В основе этих состояний лежит, в том числе, дефект распознавания и передачи сигналов в системе IL-2. Полученные данные принципиально подтверждаются и согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов.

Практическим выводом из вышеизложенного является целесообразность профилактического и лечебного использования препаратов интерлейкина 2 для профилактики и лечения постоперационной гнойной хирургической инфекции в группах риска.

При этом следует учитывать данные о низком пороге чувствительности к IL-2 в данной категории пациентов, что делает желательным лабораторный контроль чувствительности клеток к IL-2, или назначение малых доз препаратов..

Литература

- Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Гонтова И.А., Козлов В.А., Маркова Е.В., Повещенко А.Ф., Ребенко Н.М., Соловьева И.Г., Сорокин О.В. Золотая серия национальных научных достижений. Основы нейроиммунологии. – Москва, 2004. – 100 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: Учебник / Под ред. А.М. Земскова. М.: «ГЭОТАР-медиа», 2008. 432 с.
- Земляной А.Б., Юсупов И.А., Кисляков В.А. Состояние цитокиновой системы при гнойно-некротических и рецидивирующих гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы и возможности иммуномодуляции // Трудный пациент №11, том 9, 2011 – с 36-42
- Иванов Ю.В., Алехнович А.В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза / Анналы хирургии. 2004. № 2. С. 48-52.
- Кравченко П. Н., Олейник Е. К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы. Труды Карельского научного центра РАН № 3. 2013. С. 18–30. УДК 612.112.94:57.016.4:616 002.2:615.37
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. Пульмонология. 2020; 30 (5): 629–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
- Насонов Е.Л. Сбойчаков В. Б. Тумор некротический фактор / Микробиология с основами эпидемиологии и методами микробиологических исследований // СПб.: СпецЛит, 2017. — 608 с. ISBN 978-5-299-00404-5.
- Практикум по иммунологии : Учеб. пособие / Под ред. И. А. Кондратьевой, В. Д. Самуилова. – М. : Изд-во МГУ, 2001. – 224 с.
- Фролов В.М., Пересадин М.А., Петруня А.М., Пинский Л.Л. Иммунный статус больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1994. Т.40, №4. С.7-8.
- Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева. М. ООО «Компания Боргес» 2009, - с 92
- Эргашев О.Н., Эргашев О.Н., Лагвилава Т.О. и др. Оценка специфического фармакологического действия иммуномодуляторов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток при развитии гнойно-некротического поражения кожи на фоне диабета // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 371-375;
- Abbas A.K., Trotta E., R Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. Sci Immunol. 2018 Jul 6;3(25):eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482. PMID: 29980618.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001 Feb 17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0. PMID: 11229684
- Cai B, Zhang J, Zhang M, Li L, Feng W, An Z, Wang L. Micro-inflammation characterized by disturbed Treg/Th17 balance with increasing sIL-2R in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diab 2013;121:214–9
- Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. Clin Immunol. 2020 Sep;218:108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32619646.
- Dik W.A., Heron M. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases. Neth J Med. 2020 Sep;78(5):220-231. PMID: 33093245.
- Divaker Choubey and Kamal D. Moudgil. Interferons in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Regulation and Roles. J Interferon Cytokine Res. 2011 Dec; 31(12): 857–865. doi: 10.1089/jir.2011.0101 PMID: PMC3234493 PMID: 22149411
- Hall J.C. Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(1):40–49.

19. Hartemann A., Bensimon G., Payan C.A., Jacqueminet S., Bourron O., Nicolas N., Fonfrede M., Rosenzweig M., Bernard C., Klatzmann D. Lowdose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2013;1:295–305
20. Kita M., Ohmoto Y., Hirai Y. et al. 1992. Induction of cytokines in human peripheral blood mononuclear cells by mycoplasmas. *Microbiol. Immunol.* Vol.36.P.507-516
21. Lagman M., Ly J., Saing T., Kaur Singh M., Vera Tudela E., Morris D., Chi P.T., Ochoa C., Sathananthan A., Venketaraman V. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes. *PLoS One* 2015;10:e0118436
22. Lenarczyk A., Le T.T., Drane D., Malliaros J., Pearse M., Hamilton R., Cox J., Luft T., Gardner J., Suhrbier A. ISCOM based vaccines for cancer immunotherapy // *Vaccine*. 2004. V. 22, N 8. P. 963-974.
23. Long S.A., Reick M., Sanda S., Bollyky J.B., Samuels P.L., Goland R., Ahmann A., Rabinovitch A., Aggarwal S., Phippard D., Turka L.A., Ehlers M.R., Bianchine P.J., Boyle K.D., Adah S.A., Bluestone J.A., Buckner J.H., Greenbaum C.J. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments Tregs yet transiently impairs bcell function. *Diabetes* 2012;61:2340–8
24. Medzhitov R., Shevach E.M., Trinchieri G., Mellor A.L., Munn D.H., Gordon S., Libby P., Hansson G.K., Shortman K., Dong C., Gabrilovich D., Gabryšová L., Howes A., O'Garra A. Highlights of 10 years of immunology in *Nature Reviews Immunology*. *Nat Rev Immunol.* 2011 Sep 23;11(10):693-702.
25. Myśliwska J., Bryl E., Foerster J., Myśliwski A. Increase of interleukin 6 and decrease of interleukin 2 production during the ageing process are influenced by the health status. *Mech Ageing Dev.* 1998 Feb 16;100(3):313-28. doi: 10.1016/s0047-6374(97)00154-1. PMID: 9578118.
26. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL2 receptor α chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of selftolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 1151–1164.
27. Valeriy V. Boyko, Artem S. Riga. Type 2 diabetes mellitus – IL-8 and IL-10 profile in patients with intraabdominal postoperative abscesses. *Wiad Lek.* 2020;73(2):220-223
28. Weledji E.P. (2014) Cytokines and the Metabolic Response to Surgery. *J Clin Cell Immunol* 5:197.
29. Wenner C.A., Güler M.L., Macatonia S.E., O'Garra A., Murphy K.M. Roles of IFN-gamma and IFN-alpha in IL-12-induced T helper cell-1 development. *J. Immunol.* 1996. V. 156. P. 1442-1447.

Контакты авторов:

Фоминых Е.М.

e-mail: fominih3@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Есипов А.В.^{1,2}, Рагимов И.Г.³, Мусаилов В.А.^{1,2}

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В УРОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Россия

² Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве, Россия

³ Филиал №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Одинцово, Россия

Аннотация. Авторами представлен обзор литературы, отражающий современные данные об инфекционных осложнениях после эндоурологических операций. Послеоперационные инфекционные осложнения могут достигать 25%. Изучение факторов риска и учет резистентности бактерий стимулируют развитие новых методик профилактики осложнений. Авторами проанализированы данные о факторах риска осложнений, современном состоянии антибиотикорезистентности и поиске путей ее преодоления.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные осложнения, эндоурологические операции, факторы риска осложнений, антибиотикорезистентность, бактериофаги, факторы риска, инфекции в области хирургического вмешательства, обзор, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

Esipov A.V.^{1,2}, Ragimov I.G.³, Musailov V.A.^{1,2}

INFECTIOUS COMPLICATIONS OF MINIMALLY INVASIVE OPERATIONS IN UROLOGY (LITERATURE REVIEW)

¹ FSBI "National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk

² Branch of the "Military Medical Academy. S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

³ Branch №3 of FSBI "National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Odintsovo

Abstract. The authors presented a review of the literature reflecting current data on infectious complications after endourological operations. Postoperative infectious complications can reach 25%. Studying risk factors and taking into account bacterial resistance stimulate the development of new methods for preventing complications. The authors analyzed data on risk factors for complications, the current state of antibiotic resistance and the search for ways to overcome it.

Keywords: infectious and inflammatory complications, endourological operations, risk factors for complications, antibiotic resistance, bacteriophages.

Малоинвазивные технологии, в настоящее время, широко представлены в клинической практике. Преимущества их применения основаны не только на малой травматичности, но и на снижении уровня послеоперационных осложнений, одними из основных среди которых, являются инфекционно-воспалительные осложнения. Эти преимущества оказывают влияние на лечебный процесс в стационаре: снижаются сроки послеоперационного восстановления пациента, а значит, и длительность пребывания пациента в лечебном учреждении, и, как итог – уменьшаются затраты на лечение, снижается нагрузка на здравоохранение [6, 15].

Однако, несмотря на качественное улучшение оснащенности урологических клиник эндоскопическим оборудованием, ростом профессионализма специалистов и повышением уровня оперативных вмешательств, наличием клинических рекомендаций, уровень инфекционных осложнений после

малоинвазивных, эндоурологических операций остается высоким [13, 18]. Уровень инфекционно-воспалительных осложнений, после эндоурологических вмешательств «высокого риска», по некоторым данным, может достигать 22-25% [17, 24].

Это обусловлено широким, порой необоснованным, использованием противомикробных препаратов в повседневной практике, отсутствием четких рекомендаций с учетом основных факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений, а также ростом резистентности микроорганизмов к основным антимикробным препаратам в последнее время [17, 3].

Урологические инфекции в послеоперационном периоде являются одними из самых распространенных в хирургических стационарах и достигают 44% госпитализированных пациентов [8]. Преобладание условно-патогенных бактерий в развитии урологических инфекций приводит к

сложностям подбора медикаментозной терапии. Данная проблема особенно характерна для пациентов с наличием рецидивирующей инфекции почек и мочевыводящих путей, неоднократно получавших антибактериальную терапию по поводу предшествующих обострений [11]. Таким образом, антимикробная терапия не всегда оказывается эффективной в связи с растущим уровнем антибиотикорезистентности [9, 29].

Цель исследования

Провести анализ имеющихся публикаций в отношении инфекционно-воспалительных осложнений после основных малоинвазивных урологических вмешательств и оценке способов преодоления резистентности к антимикробным препаратам по данным статей, опубликованных в открытых мировых источниках.

Материалы и методы

Изучены данные 86 литературных источников, опубликованных в Российских и зарубежных научных изданиях на основе поиска в электронных базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, за 10 лет. Из них 16 отечественных источников, 70 зарубежных источников. Изучены полнотекстовые статьи, описывающие исследования инфекционных осложнений после малоинвазивных вмешательств при урологических заболеваниях. Анализ проводился по ключевым словам: «инфекционные осложнения в эндоурологии», «осложнения эндоурологических операций», «лечение бактериофагами в эндоурологии», «лимфотропная терапия в урологии» и включил публикации за 2013-2023 гг. Кроме того, в работу включена одна более ранняя статья по причине ее фундаментальной значимости. В предварительный анализ были включены 154 источника. Критерии исключения источников из анализа: анализ осложнений лапароскопических операций, неинфекционные осложнения, методы коррекции инфекционных осложнений при малоинвазивных методах лечения.

В ряде исследований [5, 27] делается акцент на зависимости уровня инфекционных осложнений от степени загрязненности хирургической раны. Необходимо упомянуть, что на сегодняшний день описаны четыре основных класса хирургических ран: чистые, условно-загрязненные (условно-чистые), загрязненные (контаминированные) и грязные (инфицированные). В урологической практике используется некоторая модификация этой классификации [19].

Существует несколько действующих классифи-

каций послеоперационных хирургических осложнений. Одна из распространенных - классификация Clavien-Dindo (разработана Clavien с соавт. в 1992, в модификации 2004, Dindo et al), которая широко используется в клинической практике [17].

На статистику послеоперационных инфекционных осложнений оказывают влияние не только наличие бактериальной флоры в мочевыводящих путях (МВП) до операции, попадание возбудителей в момент операции, но и бактерии, попавшие в рану и МВП извне в послеоперационном периоде, при несоблюдении правил асептики и совпадении других факторов [2, 24]. Известны два основных пути проникновения микроорганизмов в мочевые пути: эндогенный и экзогенный. При экзогенном инфицировании источниками инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются больные с гнойно-септическими формами урогенитальных заболеваний, бактерионосители среди пациентов и медицинского персонала. Факторами передачи являются медицинский инструментарий, перевязочный материал, руки медицинского персонала. При эндогенном пути занесения инфекции патогенные микроорганизмы проникают в МВП из близко расположенных органов: влагалища, прямой кишки [8].

Введено понятие инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Самая частые формы ИСМП – бессимптомная бактериурия, распространенность которой может достигать 29%, цистит (26%), пиелонефрит (21%), а также уросепсис (до 12%) [12]. Учащением случаев ИСМП в урологическом стационаре связывают с применением мочевых катетеров, дренажей, малоинвазивных методов диагностики и лечения [8, 21]. По данным авторов, ИСМП у прооперированных пациентов достигала 20,7%. При этом, частота развития ИМВП при малоинвазивных операциях была в 1,3 раза выше в сравнении с «открытыми» доступами [27]. По другим данным, ИСМП ниже при малоинвазивных операциях по сравнению с «открытыми» [20].

При изучении литературных данных, выявлено, что подавляющее большинство исследований инфекционных осложнений после малоинвазивных вмешательств в урологии касается анализа эндоурологических операций при уролитиазе. И это не удивительно, так как до 30-40% пациентов урологических стационаров – больные мочекаменной болезнью [11]. Анализируются данные выполнения наиболее распространенных операций – перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ).

Таблица 1

Классификация хирургических ран (операций) по степени микробной контаминации (по Gruse PJ, 1980, адаптировано из Рекомендаций EAU 2015)

Класс раны	Бактериурия	Описание	ПНЛТ КУЛТ ¹	Лапароскопические операции Эндоурология	Принципы АБ профилактики
Класс I: чистая (1-4%)	Нет	Рана не инфицирована Урогенитальный тракт (УГТ) не затронут Нет воспаления	Диагностическая уретероскопия (УС)	Нефрэктомия Цистоскопия	нет
Класс IIА: условно-чистая («чисто-контаминированная») недостаточно изучен	Нет	Затронут УГТ в контролируемых условиях и без необычной контаминации	Диагностическая УС Операции при осложнениях камнях (без обструкции, стента)	Резекция почки Простатэктомия Цистэктомия Резекция мочевого пузыря ТУР малой опухоли мочевого пузыря (ТУР МП) ТУР простаты (ТУРП)	Однократная доза до (или во время) операции
Класс IIВ: условно-чистая («чисто-контаминированная»). Кишечный тракт (4-10%)	Да	Затронут желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в контролируемых условиях		Кишечная пластика мочевого пузыря	Однократная доза до (или во время) операции
Класс III: контаминированная («загрязненная») (10-15%)	Да	Затронут УГТ и/или ЖКТ Утечка содержимого ЖКТ. Открытые, свежие, травматические раны. Операции со значительными нарушениями асептики	Операции при осложненных камнях	Трансректальная биопсия простаты ТУР большой опухоли мочевого пузыря Операции при травмах	Контроль бактериурии до операции. Однократная доза до операции. Возможен пролонгированный режим
Класс IV: «грязная» (инфицированная) (15-40%)	Да	Старые раны с нежизнеспособными тканями. Раны в области которых уже имела инфекция	Неотложные операции на фоне ИМВП	Неотложная хирургия (ТУРП, ТУРМП) Операции при сочетанных обширных травмах	Лечение в соответствии с данными посевов

1 ПНЛТ - перкутанная нефролитотрипсия, КУЛТ- контактная уретеролитотрипсия.

Таблица 2

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степени	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, интервенционного радиологического вмешательства. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
III-a	вмешательство без общего обезболивания
III-b	вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа
IV-a	недостаточность функции одного органа
IV-b	полиорганная недостаточность
V	Смерть больного
Суффикс «d»	Если пациент страдает от осложнения на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется суффикс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения

Основные факторы риска осложнений в предоперационном периоде

Большинство авторов приходят к выводу о необходимости аналитического подхода уже на этапе подготовки к оперативному лечению. Важно учитывать основные факторы: сопутствующие заболевания, наличие ИМВП и катетеризаций в анамнезе, рост бактерий в посевах мочи до операции, проводить оценку наличия резистентности бактерий к антибактериальным препаратам [11, 20, 31].

Коморбидность является одним из основных факторов, влияющих на вероятность послеоперационной ИМВП [30, 31]. В частности, при сахарном диабете увеличивается риск ИМВП, растет риск колонизации катетеров и стентов [20, 24]. Кроме того, хроническая гипергликемия ведет к снижению мобильности, хемотаксиса и адгезивных свойств лейкоцитов, моноцитов и макрофагов. Это приводит к снижению иммунных свойств и резистентности организма [28]. Исследование J.

Gu и соавт. [22] также демонстрируют рост случаев послеоперационной ИМВП у пациентов с сахарным диабетом. Более того, у данных пациентов повышается риск сепсиса в послеоперационном периоде, который может достигать 19,4%. Авторы разработали номограмму прогнозирования вероятности уросепсиса после выполнения ПНЛТ у пациентов с сахарным диабетом. Определены основные факторы риска: наличие позитивного посева мочи до операции, интраоперационная артериальная гипотензия, коралловидный камень, наличие нитритов в предоперационном анализе мочи. Выявлено, что риск послеоперационного уросепсиса возрастает в 3,3 раза при выявлении нитритов в анализе мочи до операции [22]. В то же время, связь между наличием у пациента сахарного диабета и инфекционными осложнениями в анализе подгрупп не показала статистической значимости, авторами сделан вывод о необходимости дальнейших исследований [22].

Некоторыми авторами выявлена связь вероятности возникновения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений с низким или высоким индексом массы тела (ИМТ), а также метаболическим синдромом. Poore W. и соавт. [30] в исследовании связи ИМТ с послеоперационной ИМВП сделали вывод, что у пациентов с ожирением значимо возрастает риск инфекции по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. В то же время, при избыточной массе (без ожирения) тела такой зависимости не выявлено. У пациентов с ИМТ ниже 25 высок риск ослабления иммунной системы по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Это увеличивает шансы пациентов с низким ИМТ на возникновение инфекционных осложнений после ПНЛТ [30, 31].

Некоторые авторы указывают, что у женщин выше риск возникновения послеоперационной ИМВП [31], что обусловлено не только короткой уретрой и анатомической локализацией, но снижением уровня эстрогенов у женщин в менопаузе. Атрофия слизистой нижних МВП в связи со снижением гликогена в эпителиальных клетках вызывает снижение концентрации гликогензависимой вагинальной флоры, как следствие, рост *E.coli*, лидирующей среди возбудителей ИМВП [25].

Пациенты с факторами риска нуждаются в предоперационной антибактериальной профилактике на протяжении до 7 дней [31]. Важным является факт наличия стента или нефростомы в предоперационном периоде, сроки дренирования. Стент, как и нефростомическая трубка, являются инородным телом, а значит, объектом колонизации бактерий, образующих биопленки [3, 20]. Причем, сопутствующий сахарный диабет и предоперационная бактериурия повышают риск колонизации бактерий. С течением времени стент становится источником бактериурии, которая со временем прогрессирует, растет риск ИМВП [15, 31, 32] и даже сепсиса [28]. Определено, что предоперационное стентирование более 60 дней значимо повышает вероятность ИВП и стоимость лечения [31].

Бактериологическое исследование мочи до операции является обязательным перед эндоурологической операцией [11]. Исследование позволяет получить информацию о наличии бактериурии в дооперационном периоде, выявить резистентные штаммы и спланировать антибактериальную терапию в дооперационном периоде у пациентов высокого риска, а также в интра- и послеоперационном периоде [16]. Однако, не всегда данный

анализ коррелирует с результатами микробиологического исследования камня (взятого во время дробления), в послеоперационном периоде. В 1-3% случаев уросепсис возникает у пациентов без предшествующей бактериурии [18].

Фоминых Е.М. с соавт. [14] изучили иммунный статус пациента до операции на основе анализа уровня лимфоцитов и иммуноглобулинов периферической крови. Авторы стремились выявить резервы иммунологической толерантности в соответствии с объемом хирургического вмешательства на основе данных об абсолютном и относительном уровне лимфоцитов крови. При снижении этого показателя до операции рекомендуется назначить иммуноориентированную терапию, направленную на мобилизацию клеток иммунной системы. Авторами применялся интерлейкин 2 с последующим мониторингом иммунологической толерантности. Показанием для проведения иммунопротекции также является уровень иммуноглобулинов [14].

Основные интраоперационные факторы риска осложнений

Многими авторами также изучаются интраоперационные факторы риска возникновения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений при мочекаменной болезни [15]. Отмечается важность соблюдения правил асептики во время операции, так как повторное применение одноразовых инструментов, их недостаточно адекватная стерилизация, применение нестерильной ирригационной жидкости, неэффективная стерилизация оптических инструментов могут стать предикторами послеоперационных осложнений инфекционного характера [11]. Такие факторы как время операции, наличие интраоперационных сложностей техники выполнения пособия (множественные пункционные каналы), сложные виды конкрементов (коралловидный камень, камни большого размера, наличие остаточных конкрементов), инфицированные камни, интраоперационные осложнения (кровотечение, повышенное давление в лоханке), переливание крови во время операции, оказывают влияние на течение послеоперационного периода, а также повышают риск развития ИМВП после операции [31].

Посев мочи из лоханки, получение дополнительной информации о локальных культуральных особенностях при первичной пункции в начале операции имеет важное значение, особенно при наличии факторов риска послеоперационных ос-

ложнений. По данным Verma A. и соавт. [32], 10,1% пациентов со стерильным посевом из мочевого пузыря, имели позитивный результат посева из лоханки. Инфекционные камни составляют до 10% всех камней. Важную информацию можно получить и при посеве конкремента, либо его осколков, полученных интраоперационно. Однако, эти данные получают отсрочено, через несколько дней после вмешательства. Положительный посев из лоханки является фактором высокой вероятности системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде у пациентов после ПНЛТ [32]. В тоже время, положительный посев во многих наблюдениях не приводил к возникновению послеоперационных воспалительных реакций, а отрицательный посев, в свою очередь, мог сопровождать возникновение воспалительных осложнений, даже при профилактическом применении антибактериальных препаратов. Известно, что попадание бактерий, колонизированных в камне и их эндотоксинов во время операции, путем пиеловенозного, пиелолимфатического и пиелотубулярного рефлюкса, вызывает системную воспалительную реакцию в послеоперационном периоде [32]. В работе Перепановой Т.С. и соавт. [10], при сравнении данных бактериологического анализа мочи из лоханки и посева камня выявлено несоответствие результатов в 23,6% случаев. Авторами указывается, что при бактериологическом исследовании камня микроорганизмы выявлялись чаще (53,6%), чем при исследовании мочи из лоханки (46,4%) [10]. Liu J. и соавт. [28] указывают, что, на сегодняшний день, лучшим прогностическим фактором все-же считается предоперационный посев мочи.

В исследовании Kope K. и соавт. [26] предложено применение ирригации лоханки раствором 0,35% повидон-йода с целью профилактики ИМВП. Авторами продемонстрирована безопасность процедуры и значимое снижение числа послеоперационных воспалительных осложнений у пациентов высокого риска. Рекомендуется применение ирригации дополнительно к проводимой антибактериальной терапии.

Интраоперационные сложности и осложнения также влияют на частоту послеоперационных ИМВП. Так, при коралловидных камнях, длительная операция и множественный доступ увеличивают вероятность таких осложнений и сроки госпитализации. По различным данным лихорадка у пациентов с коралловидными камнями в послеоперационном периоде возникала у 11-28,2%

пациентов [20, 31]. Интра- или послеоперационное кровотечение, образование сгустка крови в лоханке, необходимость переливания крови, являются негативными прогностическим фактором в отношении возникновения воспалительных осложнений [22].

Основные факторы риска осложнений в послеоперационном периоде.

Важную роль играет правильное послеоперационное ведение пациента: соблюдение правил асептики в перевязочных, уход за катетерами, дренажами. Совокупность экзогенных и эндогенных факторов, способных приводить к ИСМП. Эндогенные факторы: наличие анатомических предпосылок (стриктуры, свищи) к занесению инфекции из окружающей среды, катетеры, стомы, нейрогенный мочевого пузырь, сахарный диабет, иммуносупрессия, ряд других заболеваний. Экзогенные факторы риска, как правило, ятрогенные, связаны с инструментальными методами диагностики и лечения [8, 20, 21]. В развитии ИМВП в послеоперационном периоде важное значение имеют многие факторы, среди которых: наличие стентов, катетеров и стом, наличие резидуальных камней [24, 31].

Резистентность бактерий на современном этапе

В настоящее время, рост послеоперационных инфекционных осложнений в клинической практике, связан не только с наличием перечисленных факторов риска в периоперационном периоде, но и с ростом резистентности бактерий, и, как следствие, снижением эффекта антибактериальной терапии. Эмпирическая антибактериальная терапия, назначаемая пациенту, а также бесконтрольный и необоснованный прием антибактериальных препаратов пациентом, приводит к росту резистентности микроорганизмов. Рост устойчивости к противомикробным препаратам является серьезной проблемой глобального здравоохранения [29].

Многие годы проводятся исследования, направленные на оптимизацию антибактериальной терапии и преодоление резистентности бактерий. Одним из перспективных направлений считается лимфатическая терапия, при которой антибактериальный препарат вводится в лимфатическое русло [7].

Хотя антибиотики служат золотым стандартом лечения бактериальных инфекций, в последние десятки лет клиническая значимость этого класса препаратов ослабевает в условиях быстрого роста мультирезистентности бактерий. Исследование Kowalewski K.F. и соавт. [27] продемонстрировало,

что 56% всех пациентов, поступающих в урологический стационар, получают антибактериальную терапию, из которых 46% получают лечение профилактически, 26% по поводу ИМВП, подтвержденной положительным посевом мочи, 21% по поводу ИМВП, установленной лишь клинически. Авторами подтверждено, что антибактериальная терапия не всегда назначается в соответствии с рекомендациями. Причем, растущая в настоящее время резистентность, приводит к росту инфекционных осложнений вплоть до сепсиса, частота которого после эндоурологических операций, по разным данным, может достигать 8-12% [24], а при сопутствующем сахарном диабете – до 19,4% [22]. При выборе антибактериального препарата важно учитывать не только состояние больного, объем хирургического вмешательства, но и локальный микробиологический пейзаж стационара, который позволит регламентировать назначение антибактериальной терапии в конкретном отделении [9, 16].

Применение бактериофагов в лечении инфекционных осложнений

С целью преодоления антибиотикорезистентности, производятся поиски альтернативных стратегий профилактики и контроля бактериальной инфекции. Одним из перспективных направлений является терапия бактериофагами. В течение 10 лет наблюдается неуклонный рост интереса к этой проблематике. Бактериофаги известны своей потенциальной клинической эффективностью при лизисе бактерий уже почти столетие. В настоящее время отмечен рост интереса исследователей к этой методике. Бактериофаги – это вирусы, паразитирующие на бактериях. Некоторыми исследователями уже получены позитивные результаты применения фагов в клинической практике, в том числе при профилактике и лечении ИМВП [23].

В недавнем обзоре фаговой терапии описано объединение ранних сообщений о случаях, когда фаговая терапия или комбинированная терапия антибиотиками и фагами проводилась в общей сложности 70 пациентам с различными типами инфекций, включая кожные инфекции (3%), простатит (9%), ожоги (9%), эндокардит (9%), внутрибрюшные инфекции (9%), диссеминированные инфекции (9%), инфекции мочевыводящих путей (9%), остеомиелит (9%), имплантированные устройства (30%), легочные инфекции (17%) и инфекции других локализаций (9%) [23].

Примечательно, что во многих случаях, когда фаготерапия применялась в качестве дополни-

тельной терапии к антибиотикам, течение заболевания и тяжесть инфекции уменьшались. В то же время, комбинированная терапия фаг-антибиотик может стимулировать развитие резистентности к фагам. В исследовании Bilsen M. и др. [16] изучалась эффективность пиофага против *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. Aeruginosa*, *P. mirabilis* и *P. vulgaris* при лечении ИМВП у больных, перенесших трансуретральную резекцию простаты. Авторы пришли к выводу, что фаг не уступает ни принятым стандартам лечения [16].

В работе Перепановой Т.С. и др. [12] сделан вывод о том, что препарат пиобактериофаг поливалентный очищенный может применяться с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при ПНЛТ, как альтернатива антибактериальной профилактике. Для улучшения антимикробного действия авторами рекомендован постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и постоянный подбор (адаптация) препаратов бактериофагов к возбудителям урологической инфекции.

Васильев А.О. и соавт. [1], в клиническом исследовании определили положительные моменты терапии бактериофагами: отсутствие побочных явлений, возможность воздействия на биопленки, отсутствие влияния на нормальную флору организма, низкая стоимость производства. В тоже время, при других исследованиях (84), влияние фагов на биопленку оказалось незначительным. Кратковременная (30 минут) обработка уретральных катетеров препаратами бактериофагов в сочетании с фаготерапией не снижали контаминацию катетеров микроорганизмами, также как и применение антибиотиков.

Терапия фагами имеет и свои ограничения, главным образом, в связи с недостаточным опытом их применения: необходимость лицензирования каждого фага, узкий диапазон применения, нестабильность фага в процессе его хранения, возможно развитие фаговой резистентности [1].

Таким образом, эффективность и перспектива использования фаготерапии подтверждается все большим числом наблюдений. Однако необходимо продолжение клинических исследований, их стандартизация для использования бактериофагов как привычного дополнения к антибиотикам. Необходимо инвестиционная поддержка исследовательских лабораторий и клинических баз для проведения исследований и внедрения их результатов в клиническую практику.

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что в профилактике осложнений в урологической практике остается много нерешенных вопросов. Уровень послеоперационных инфекционных осложнений при малоинвазивных урологических вмешательствах может достигать 25% и связан не только с наличием периоперационных факторов риска, но и с ростом резистентности бактерий, и, как следствие, снижением эффекта антибактериальной терапии. В этой связи поиск новых путей преодоления антибиотикорезистентности, новых методов терапии инфекционных осложнений, является одним из приоритетных направлений. В этой связи, все более перспективным признается внедрение в хирургическую практику терапии бактериофагами.

Литература

1. Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А., Ширяев А.А., Ким Ю.А., Пушкарь Д.Ю. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. *Consilium Medicum*. 2019. 21 (7). С. 38–41. doi: 10.26442/20751753.2019.7.190511.
2. Есипов А.В. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции / А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, А.В. Лисовский, В.И. Москаленко. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2018. 1(2). С. 28-32. – EDN RBBRYT.
3. Есипов А.В., Алехнович А.В., Маркевич П.С., Кисленко А.М., Мусаилов В.А. Современные представления о роли биопленок в патогенезе хронических инфекционных заболеваний (Обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2021. 342(5). С. 63-68. doi: 10.52424/00269050_2021_342_5_63. EDN LQSCSG.
4. Есипов А.В., Маркевич П.С., Алехнович А.В., Алешкин А.В., Киселева И.А., Мусаилов В.А. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и возможные пути ее преодоления (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2023. №6. С. 39-44.
5. Есипов А.С., Кочетов А.Г., Алехнович А.В., Гвасалия Б.Р., Фокин Ю.Н., Касаикин А.В. Использование монооксида азота и лимфотропной терапии для профилактики гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений в урологии. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022. 5(3). С. 47-55.
6. Есипов А.В., Кочетов А.Г., Протоцак В.В., Алехнович А.В., Гвасалия Б.Р. и др. Оказание высокотехнологической специализированной медицинской помощи при дорожной сочетанной травме органов мочевыводящей системы в условиях многопрофильного стационара: Учебное пособие / Красногорск, 2022, 36 с.
7. Лимфатическая терапия / А.В. Есипов, П.Е. Крайнюков, В.А. Мусаилов [и др.]. – М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2022. – 416 с. ISBN 978-5-9704-6685-8. DOI 10.33029/9704-6685-8-LTM-2022-1-416. – EDN JSJADG
8. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Суменкова А.О., Терина Н.А. Гнойно-септические осложнения в урологическом отделении стационара (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019. № 3 (51). С. 39-53
9. Мусаилов В.А., Крайнюков П.Е., Есипов А.В., Ачкасов Е.Е. Клинико-экономическое обоснование применения комплексной антибактериальной лимфотропной и монооксидом азота терапии при перитонитах, вызванных заболеваниями и травмами верхних мочевыводящих путей / *Военно-медицинский журнал*. 2019. Т. 340. № 2. С. 11-17.
10. Перепанова Т.С., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016. №4. С. 96-99.
11. Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. *Урология*. 2020. №3. С. 26–34. PMID: 32597582.
12. Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019. №1. С. 132-138. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-132-138.
13. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. *Методические рекомендации / под ред. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В. [и др.] – М., 2022 год (пересмотр каждые 3 года) – 74 с.*
14. Фоминых Е.М., Зубрицкий В.Ф. Новые комплексные подходы к профилактике гнойно-септических осложнений операций. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2023. 6(4). С. 37-46. doi: 10.34852/GM3CVKG.2023.77.91.03.
15. Bhojani N., Paranjpe R., Cutone B., Eisner B.H. Infectious complications, healthcare resource use, and medical costs associated with delays in percutaneous nephrolithotomy among patients with stone disease and ureteral stent placement. *J.Endourol*. 2023 Jun;37(6): 654–659. doi: 10.1089/end.2022.0489
16. Bilsen M.P., Jongeneel R.M., Schneeberger C., Platteel T., van Nieuwkoop C., Mody L., et al. Definitions of urinary tract infection in current research: A Systematic Review. *Open Forum Infect.Dis*. 2023 Jul;10(7). doi: 10.1093/ofid/ofad332.
17. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann. Surg*. 2009 Aug;250(2): 187–96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

18. European Association of Urology. Guidelines on Urological infections (version 2023). Available on [www.uroweb.org/guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2023.pdf). <http://www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2023.pdf> (07.09.2023r).
19. European Association of Urology. Guidelines on Urological infections (version 2015). Available on [www.uroweb.org/guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf). <http://www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf> (07.09.2023r).
20. Geraghty R., Pietropaolo A., Villa L., Fitzpatrick J., Shaw M., Veeratterapillay R., et al. Post-ureteroscopy infections are linked to pre-operative stent dwell time over two months: out-comes of three european endourology centres. *J. Clin. Med.* 2022 Jan;11(2): 310. doi: 10.3390/jcm11020310.
21. Grabe M.J., Lundström K.-J. Tailored perioperative antimicrobial prophylaxis in urological surgery: myth or reality? *Current Opinion in Urology.* 2017 Mar;27(2): 112-119. doi: 10.1097/MOU.0000000000000363.
22. Gu J., Liu J., Hong Y., Feng Y., Huang X. Nomogram for predicting risk factor of urosepsis in patients with diabetes after percutaneous nephrolithotomy. *BMC Anesthesiol.* 2022 Mar;22: 87. doi: 10.1186/s12871-022-01629-1.
23. Hitchcock N., Gomes Nunes D., Shiach J., Saraiva Hodel K., Viana Barbosa J.D. Current clinical landscape and global potential of bacteriophage therapy. *Viruses.* 2023 Apr;15(4):1020. doi: 10.3390/v15041020.
24. Ito K., Takahashi T., Somiya S., Kanno T., Higashi Y., Yamada H. Risk factors for infectious complications of ureteroscopy after obstructive acute pyelonephritis. *Urol.J.* 2023 Feb;27;20(2): 90-95. doi: 10.22037/uj.v19i.7241.
25. Jung C., Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric: J.Int. Menopause Soc.* 2019 Jun;22(3):242-249. doi: 10.1080/13697137.2018.1551871.
26. Kone K., Mallikarjun N., Philipraj J. Dilute povidone-iodine irrigation during percutaneous nephrolithotomy to reduce postoperative infective complications – Is there any benefit? *Urol. Ann.* 2022 Oct-Dec;14(4): 353-358. doi: 10.4103/ua.ua_111_21.
27. Kowalewski K.F., Müller D., Mühlbauer J., Hendrie J.D., Worst T.S., Wessels F., et al. The comprehensive complication index (CCI): proposal of a new reporting standard for complications in major urological surgery. *World J. Urol.* 2021 May;39(5): 1631-1639. doi: 10.1007/s00345-020-03356-z.
28. Liu J., Yang Q., Lan J., Hong Y., Huang X., Yang B. Risk factors and prediction model of urosepsis in patients with diabetes after percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urol.* 2021 Apr;21(1):74. doi: 10.1186/s12894-021-00799-3.
29. Paranjpe I., Kapoor A., Tran T. Multi-institutional predictors of antibiotic resistance in patients presenting to the emergency department with urosepsis secondary to ureteral obstruction. *J. Endourol.* 2021 Jan;35(1):97-101. doi: 10.1089/end.2020.0359.
30. Poore W., Boyd C.J., Singh N.P., Wood K., Gower B., Assimos D.G. Obesity and its impact on kidney stone formation. *Rev. Urol.* 2020 22: 17-23. PMID: PMC7265184.
31. Puia D., Gheorghincă S., Radavoi G., Jinga V., Pricop C. Can we identify the risk factors for SIRS/sepsis after percutaneous nephrolithotomy? A metaanalysis and literature review. *Exp. Ther. Med.* 2023 Jan;25(3): 110. doi: 10.3892/etm.2023.11809.
32. Verma A., Bhani D., Tomar V., Bachhiwal R., Yadav S. Differences in bacterial colonization and biofilm formation property of uropathogens between the two most commonly used indwelling urinary catheters. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016 Jun;10: PC01-PC03. doi: 10.7860/JCDR/2016/20486.7939..

Контакты авторов:*Рагимов И.Г.**e-mail: uromail@mail.ru***Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-089:617.58

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.16.80.058

© Коллектив авторов, 2023

Иванов А.В.^{1,3,4}, Максанов С.Д.¹, Иванов В.А.², Алияров Р.А.¹, Шаббаев Р.М.¹, Файбушевич А.Г.³
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ
ПСЕВДОАНЕВРИЗМ И АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО ТИБИАЛЬНОГО ДОСТУПА
ПРИ ОСКОЛОЧНОМ РАНЕНИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия

² Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия

Аннотация. Коллективом авторов представлен клинический случай успешного эндопротезирования поверхностной бедренной артерии (ПБА) и эмболизации ветви глубокой бедренной артерии (ГБА) дистальным тибиальным доступом пациенту с множественным осколочным ранением с формированием псевдоаневризм и артериовенозных фистул (АВФ).

Ключевые слова: минно-взрывная травма, осколочное ранение, псевдоаневризма, артериовенозная фистула, эндопротезирование, эмболизация, дистальный тибиальный доступ, стент-графт, спираль.

Ivanov A.V.^{1,3,4}, Maksanov S.D.¹, Ivanov V.A.², Aliyarov R.A.¹, Shabaev R.M.¹, Faibushevich A.G.³
ENDOVASCULAR CLOSURE OF PSEUDOANEURYSMS
AND ARTERIOVENOUS FISTULAS USING DISTAL TIBIAL ACCESS
TO A PATIENT WITH SHRAPNEL WOUND OF THE LOWER LIMB:
A CASE REPORT

¹ FSBI «A.A. Vishnevsky National Medical Research Center of High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

² Branch of the FSBMEI HE «S.M. Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

³ FSAEI HE «People's Friendship University of Russia», Moscow, Russia

⁴ FSBEI HE «Russian Biotechnological University», Moscow, Russia

Abstract. The group of authors present a case report of successful stent-graft implantation to the superficial femoral artery and embolization of the deep femoral artery using distal tibial access to a patient with multiple shrapnel wounds followed by pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas (AVF) formation.

Keywords: mine-blast injury, shrapnel wound, pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, stent-graft implantation, embolization, distal tibial access, coil.

Введение

В современных военных конфликтах минно-взрывная травма является наиболее распространенным типом повреждения, по недавним оценкам вплоть до 69% всех ранений. Это можно объяснить спецификой ведения боевых действий в XXI веке, характеризующихся активным применением артиллерии и взрывных боеприпасов. Учитывая широкое распространение средств индивидуальной бронезащиты, наиболее уязвимыми частями тела являются нижние конечности [1-2]. Использование снарядов, содержащих поражающие элементы с высокой кинетической энергией, приводит к увеличению обширности травм и частоты поражения магистральных сосудов [3]. Проникающее ранение, нарушающее целостность артерии, может вызвать массивное кровотечение или образование псевдоаневризмы, а в случае сочетанного повреждения прилегающей вены может привести к

формированию патологического сброса крови в венозную систему с формированием артериовенозной фистулы (АВФ) [4]. При ненадлежащем и несвоевременном лечении псевдоаневризмы потенциальными осложнениями могут стать: увеличение объема с последующим разрывом и развитием жизнеугрожающего кровотечения или компрессии окружающих тканей, в частности сосудисто-нервного пучка, инфекционные и тромбоемболические осложнения [5]. АВФ, в свою очередь, долгое время может оставаться асимптомной, однако в отдаленном периоде чревата венозной и сердечной недостаточностями [6]. Для профилактики осложнений рекомендована ранняя инвазивная стратегия. «Золотым стандартом» является открытое хирургическое вмешательство. Тем не менее существуют менее травматичные малоинвазивные методики: инъекция тромбина в полость псевдоаневризмы, эндопротезирование стент-графтом, эмболизация

спиралями и жидкими композитами, особо востребованные у пациентов высокого риска и при невозможности обеспечить адекватный хирургический доступ к сосудам [7].

Клинический случай

Пациент П. 25 лет был доставлен спецбортом из зоны СВО с диагнозом: минно-взрывная травма от сентября 2023 г. Сочетанное огнестрельное осколочное ранение головы, груди, живота, конечностей. Огнестрельное осколочное слепое проникающее с внутренним рикошетом ранение головы в лобной области слева. Ушиб, разможнение левых лобной, теменной, височной и затылочной долей с формированием внутримозговой гематомы по ходу раневого канала. Инородное тело (металлической плотности) в левой височной доле. Гипертензионно-дислокационный полушарный синдром. Дырчатый перелом лобной кости слева. Слепые непроникающие ранения груди справа. Слепые ранения живота с повреждением тонкой кишки. Множественные ранения конечностей с отрывом 2-го пальца левой кисти. Травматический шок 2 ст. Лапаротомия, резекция тонкой кишки. Декомпрессивная трепанация черепа в левой лобно-височно-теменной области, первичная нейрохирургическая обработка проникающего ранения головы, удаление внутримозговой гематомы левых лобной, височной и теменной долей, расширяющая пластика твердой мозговой оболочки фрагментом широкой фасции бедра.

По результатам МСКТ с внутривенным контрастированием были выявлены: АВФ правой ПБА (Рис. 1-2), псевдоаневризмы правой ГБА (Рис. 3). Принимая во внимание высокий хирургический риск, состояние пациента, анемию средней степени тяжести, предстоящую нейрохирургическую операцию, консилиумом совместно



Рис. 1. МСКТ с контрастированием правой нижней конечности (сагитальная проекция). Красная стрелка – ПБА, синяя стрелка – бедренная вена, зеленая стрелка – АВФ (D-6мм)

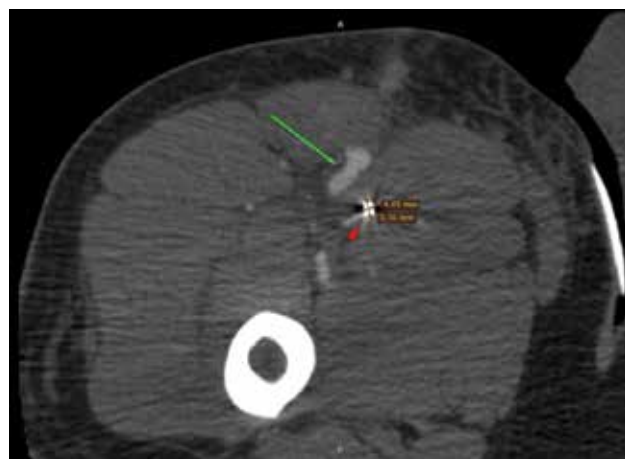


Рис. 2. МСКТ с контрастированием правой нижней конечности (аксиальная проекция). Зеленая стрелка – АВФ, красная стрелка – осколок (5.7x4 мм).



Рис. 3. МСКТ с контрастированием правой нижней конечности (фронтальная проекция). Красная стрелка – ветвь ГБА, зеленые стрелки – псевдоаневризмы

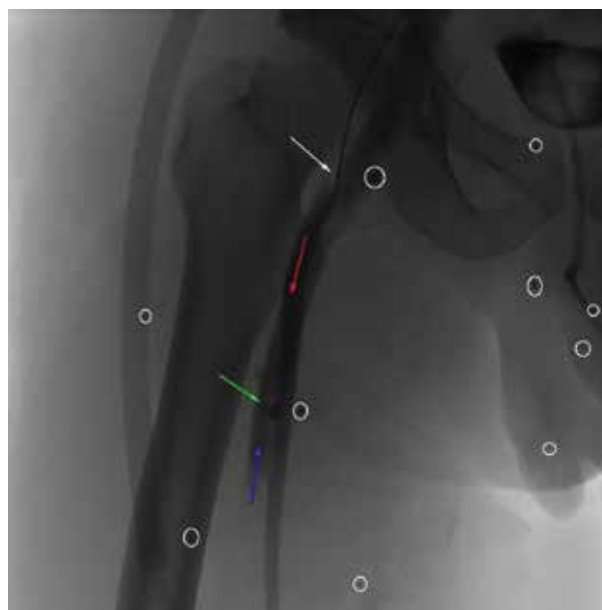


Рис. 4. Селективная ангиограмма правой ПБА. Красная стрелка – кончик катетера (тибиальный доступ), зеленая стрелка – АВФ, белый – осколки в мягких тканях, синяя стрелка- ПТВ.

с сосудистыми хирургами было принято решение воздержаться от открытого вмешательства в пользу эндоваскулярного: эндопротезирование правой ПБА и эмболизация аневризм правой ГБА с помощью спиралей. Чрескожные бедренные доступы для интервенции были исключены в связи с обширной травмой паховых областей. Учитывая высокий рост (2,05 м) пациента, длину катетеров и доставки инструментов, в качестве доступа была выбрана левая плечевая артерия. Однако при выполнении селективной ангиографии правой ПБА (Рис. 4) диагностическим катетером (5 Fr L-125 см), стала очевидна нехватка длины системы доставки стент-графта (L-120 см), плечевым доступом. Пункция общей бедренной артерии не представлялась возможным. Учитывая отсутствие атеросклеротического поражения, была выполнена пункция тыльной артерии стопы под УЗИ-навигацией, установлен гидروفильный лучевой интродьюсер 6 Fr. В правую ПБА, в зону АВФ, под контролем ангиографии на проводнике (D-0.035", L-260 см) проведен стент-графт (D-8.0 мм, L-37 мм) и имплантирован однократным раздуванием баллона номинальным давлением (Рис. 5-6). На контрольной ангиографии была подтверждена адекватная позиция стент-графта и достигнуто разобщение АВФ (Рис. 7). Следующим этапом, плечевым доступом, была выполнена селективная катетеризация и ангиография ветви правой ГБА, на которой были



Рис. 5. Селективная ангиограмма правой ПБА. Красная стрелка – стент-графт, зеленая стрелка – АВФ, белая стрелка – кончик 0.035"-проводника, заведенного ретроградным доступом.

выявлены не только псевдоаневризмы (18x16.5 мм и 8x5.7 мм), но и два дополнительных венозных сброса, не визуализированных на КТ (Рис. 8). Впоследствии была выполнена эмболизация ветви ГБА спиральями (D-6 мм, L-15 мм и D-5/2 мм, L-5 мм). На контрольной ангиографии определялось резкое замедление венозного сброса и кровотока в псевдоаневризмах (Рис. 9). Выполнен мануальный гемостаз артериальных доступов, наложены асептические давящие повязки. Пульсация артерий сохранена. На контрольном УЗДС артерий и вен нижних конечностей: стент-графт проходим, патологический сброс в венозную систему отсутствует, тромбированные псевдоаневризмы ветви ГБА без признаков кровотока. Пульсация тыльной артерии стопы сохранена.

Обсуждение

Проникающие ранения магистральных сосудов нередкое явление во время боевых действий с потенциально грозными осложнениями в виде кровотечения, формированием псевдоаневризмы и АВФ. Клиническая картина во многом зависит от локализации и объема поражения. При ранении периферических артерий псевдоаневризма проявляется в виде пульсирующей гематомы и доступна для объективного осмотра, но в случае полостной или внутричерепной локализации, для верификации требуются инструментальные методы диагностики, такие как УЗДС, МСКТ, МРТ и ангиография



Рис. 6. Имплантация стент-графта



Рис. 7. Контрольная ангиограмма правой ПБА (АВФ выключена из кровотока).

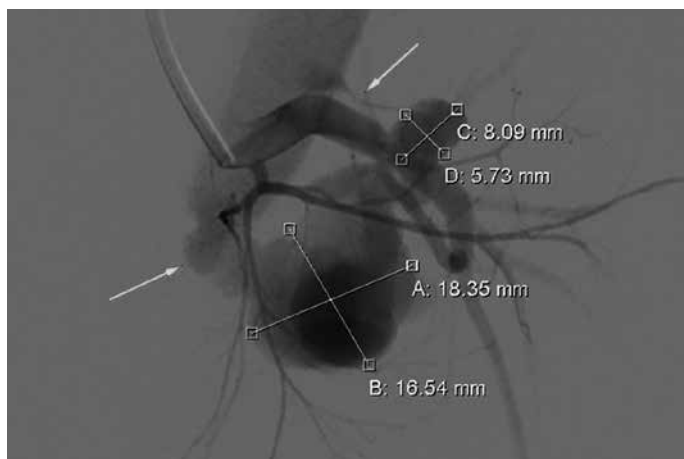


Рис. 8. Селективная ангиограмма ветви правой ГБА с псевдоаневризмами. Стрелки – АВФ.



Рис. 9 Контрольная ангиограмма ветви правой ГБА после эмболизации спиралью.

[5]. Цели лечения при ранении артерии – восстановить ее целостность, прекратить ток крови в псевдоаневризму и фистулу. Метод лечения зависит от клинической картины, состояния пациента и возможности обеспечить адекватный хирургический доступ. Эндovasкулярные вмешательства на текущий момент - достойная альтернатива традиционному хирургическому подходу и в некоторых ситуациях являются единственным возможным вариантом. Сейчас в арсенале эндovasкулярного специалиста широкий выбор методик и инструментов для выполнения интервенций практически во всех сосудистых бассейнах: стент-графты, поток-перенаправляющие стенты, спирали, окклюдеры, клеевые композиции, Gelfoam (рассасывающаяся желатиновая гемостатическая губка) [7].

Для диагностических и оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей применяют антеградный/ретроградный или контрлатеральный бедренные, плечевой, лучевой доступы. Последние два имеют ограничение по антропометрии пациентов - при высоком росте длины инструментов, доставляющих катетеров может не хватить. В нашей ситуации бедренные доступы были исключены ввиду обширной травмы паховых областей. Единственной альтернативой оставался ретроградный тиббиальный доступ. Дистальные ретроградные доступы активно применяются для реваскуляризации хронических окклюзий нижних конечностей, особенно после неудачной антеградной попытки. Однако, как правило, калибр инструментов в таких случаях не превышает 5 Fr, т.к. основной задачей ретроградного доступа является пенетрация проводником дистальной покрышки окклюзии, внутрипросветная реканализация и ангиопластика баллоном. Для последующих этапов, в частности стентирования или ротоблации, операторы возвращаются к антеградному доступу, используя интродьюсеры 6-7 Fr [8]. Под УЗИ-контролем, убедившись в достаточном калибре сосуда, нами была выполнена пункция тыльной артерии стопы, а низкий профиль стент-графта позволил использовать лучевой гидрофильный интродьюсер 6 Fr и без проблем выполнить доставку с последующей имплантацией стент-графта в зону АВФ поверхностной бедренной артерии.

Потенциальными осложнениями эндопротезирования в отдаленном периоде являются: тромбоз и рестеноз стент-графта. По некоторым данным, существуют коррелирующие факторы более высокой вероятности тромбоза: малый диаметр сосуда,

диссекции или недораскрытие стента. Покрытие стент-графта является механическим барьером для неинтимальной гиперплазии, однако есть вероятность развития краевого рестеноза. Учитывая возможность рестеноза и тромбоза, пациентам после имплантации стент-графта рекомендовано выполнять УЗИ-контроль и прием антиагрегантной терапии [9].

Непосредственный успех эндоваскулярных вмешательств при лечении псевдоаневризм и АВФ близок к 100%, однако на текущий момент отсутствуют данные по качественным долгосрочным послеоперационным наблюдениям за такими пациентами [10-11].

Выводы

Наш клинический случай и литературные данные демонстрируют высокую эффективность эндоваскулярного подхода в лечении посттравматических псевдоаневризм и АВФ, особенно у пациентов высокого хирургического риска. Несмотря на наличие антропометрических ограничений, недоступность классических артериальных доступов, современные инструменты позволяют проявлять гибкость в эндоваскулярных вмешательствах. Совершенствование эндоваскулярных технологий, снижение профиля инструментов, уменьшение размеров доставляющих систем, открывает для интервенций все более дистальные и безопасные доступы. Компаниям производителям в будущем целесообразно рассмотреть вопрос о разработке более длинных систем доставки. Несмотря на отличные непосредственные результаты эндоваскулярного подхода, оценить отдаленный прогноз у пациентов с ожидаемой высокой продолжительностью жизни на текущий момент не представляется возможным, ввиду нехватки исследований по долгосрочным наблюдениям.

Литература

1. Анисин А.В., Денисов А.В., Шаповалов В.М. / Оценка тяжести минно-взрывной травмы нижних конечностей // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 2(66). – С. 215-218. – EDN ZYSSMS
2. Есипов А.В., Сухоруков А.Л., Мусаилов В.А. и др. / Величина и структура изолированных ранений конечностей в современных локальных конфликтах (Обзор литературы) // Военно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 344, № 3. – С. 33-39. – DOI 10.52424/00269050_2023_344_3_33. – EDN IOYUEX

3. Иванов А.В., Алияров Р.А., Базанов И.С. и др. / Клинический случай лечения пациента с посттравматической подколенной артериовенозной фистулой // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, № 5. – С. 59-64. – DOI 10.34852/GM3CVKG.2022.85.76.010. – EDN OJYLDO
4. Xu Y, Xu W, Wang A. et al. Diagnosis and treatment of traumatic vascular injury of limbs in military and emergency medicine: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May; 98(18):e15406. doi: 10.1097/MD.00000000000015406. PMID: 31045795; PMCID: PMC6504268
5. Tulla K., Kowalski A., Qaja E. Femoral Artery Pseudoaneurysm. 2022 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29630262
6. Zamboli P, Lucà S, Borrelli S. et al. High-flow arteriovenous fistula and heart failure: could the indexation of blood flow rate and echocardiography have a role in the identification of patients at higher risk? *J Nephrol*. 2018 Dec; 31(6):975-983. doi: 10.1007/s40620-018-0472-8. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29357085
7. Santos F.S., Sousa K.M.D.S., de Castro T.A.C. et al. Endovascular treatment of pseudoaneurysms secondary to chronic pancreatitis: reports of two cases. *J Vasc Bras*. 2018 Jan-Mar; 17(1):71-75. doi: 10.1590/1677-5449.012517. PMID: 29930685; PMCID: PMC5990257
8. Vance, A.Z., Leung, D.A., Clark T.W. (2018). Tips for Pedal Access: Technical Evolution and Review. *Journal of Vascular Surgery*. 68(5), 1608–1609. doi:10.1016/j.jvs.2018.09.012
9. Maras D, Lioupis C., Magoufis G. et al. Covered stent-graft treatment of traumatic internal carotid artery pseudoaneurysms: a review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Nov-Dec; 29(6):958-68. doi: 10.1007/s00270-005-0367-7. PMID: 16897263
10. Pedersoli F, Van den Bosch V, Sieben P. et al. Stent Graft Placement by Pseudoaneurysm of the Hepatic Arteries: Efficacy and Patency Rate in Follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Jan; 45(1):21-28. doi: 10.1007/s00270-021-02993-0. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34734334; PMCID: PMC8716354
11. Omar M.K.M., Othman M.H.M., Morgan R. et al. Analysis of outcomes of endovascular embolisation: A cross-sectional two-center study on 46 visceral artery pseudoaneurysms. *CVIR Endovasc*. 2021 Jul 16;4(1):60. doi: 10.1186/s42155-021-00248-0. PMID: 34269932; PMCID: PMC8285451.

Контакты авторов:

Иванов А.В.

e-mail: doc@ivanovav.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-089.819.82-036.7-06:632.934.3:616-006.09 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.48.45.059 © Коллектив авторов, 2023

Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Владовская М.Д.

СПЕКТР НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ВХОДЕ В ТРАНСПЛАНТАЦИЮ КОСТНОГО МОЗГА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. При злокачественных заболеваниях системы крови, ряде солидных опухолей, врожденных заболеваниях применяются трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток, ТГСК), химиопрепараты, таргетные средства, моноклональные антитела, иммунотерапия. Профиль токсичности подобной терапии может приводить к осложнениям со стороны различных систем и органов, в том числе, нервной системы. Однако перед применением радикального лечения в виде ТГСК важно выявить спектр жалоб или симптомов, факт наличия которых крайне полезны на трансплантационном этапе. Цель исследования – оценить спектр неврологических жалоб и симптомов у пациентов онкогематологического профиля при осмотре перед трансплантацией. Материал и методы: обследовано 296 человек: 137 (46,3%) женщин и 159 (53,7%). Результаты. Несмотря на то, что активные жалобы к неврологу предъявляли 41,2%, по данным опросников наличие неврологической патологии на входе в трансплантацию выявлено у 82,8%. Около 30% (n=88) имели жалобы на наличие болевого синдрома, при этом около 10% пациентов имели жалобы, связанные с поражением суставного аппарата. У 13,5% пациентов с активными жалобами была выявлена головная боль, а по данным опросника - 60%. Также выявлены: поражение периферической нервной системы (30%), костно-мышечная патология (6,4%), энцефалопатия (8,8%), тревожно-депрессивные (6,1%), поведенческие (5%), когнитивные (2,4%) расстройства, токсическая полиневропатия (6,4%), синкопальные состояния и острое нарушение мозгового кровообращения по 1,7%, экстрапирамидный синдром и доброкачественные образования головного мозга по 1,4%. Выводы. Раннее распознавание неврологических осложнений позволит улучшить исход, качество жизни и профилактировать длительные неврологические осложнения у пациентов, подвергающихся трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: неврологические осложнения химиотерапии, полиневропатия, энцефалопатия, синкопе, трансплантация костного мозга, злокачественные гематологические заболевания, лейкоз.

Polushin A.Yu., Skiba I.B., Vladovskaya M.D.

SPECTRUM OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MALIGNANT HEMATOLOGICAL DISEASES BEFORE THE BONE MARROW TRANSPLANTATION

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Abstract. In hematological malignant diseases, a number of solid tumors, congenital diseases, bone marrow transplantation (hematopoietic stem cells, HSCT), chemotherapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, immunotherapy are used. The toxicity profile of such therapy can lead to complications from various systems and organs, including the nervous system. However, before applying radical treatment such as HSCT, it is important to identify a range of complaints or symptoms, the presence of which is extremely useful at the transplantation period. The aim of the study was to evaluate the spectrum of neurological complaints and symptoms in patients with oncohematological patients during examination before HSCT. 296 patients were examined: 137 (46.3%) women and 159 (53.7%). Despite the fact that 41.2% made active complaints to the neurologist, according to the questionnaires, the presence of neurological pathology at the entrance to transplantation was detected in 82.8%. About 30% (n=88) had complaints about the presence of pain syndrome, while about 10% of patients had complaints related to damage to the joint apparatus. Headache was detected in 13.5% of patients with active complaints, and according to the questionnaire - 60%. Also revealed: peripheral nervous system (30%) and musculoskeletal pathology (6.4%), encephalopathy (8.8%), anxiety-depressive (6.1%), behavioral (5%), cognitive (2.4%) disorders, toxic polyneuropathy (6.4%), syncope and acute impairment cerebral circulation by 1.7%, extrapyramidal syndrome and benign brain formations by 1.4%. Early recognition of neurological complications may improve the outcome, quality of life and prevent long-term neurological complications in patients undergoing bone marrow transplantation.

Keywords: neurological complications of chemotherapy, polyneuropathy, encephalopathy, syncope, bone marrow transplantation, malignant hematological diseases, leukemia.

Введение

При злокачественных заболеваниях системы крови (лейкозы, лимфомы, хронические миело-пролиферативные заболевания, множественная миелома и т.п.), ряде солидных опухолей эмбрионального происхождения (нейро-, медуллобласто-

ма и т.п.), врожденных (наследственных) заболеваниях (первичные иммунодефициты, врожденная костно-мозговая недостаточность, некоторые болезни накопления), аутоиммунных заболеваниях радикальным методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(ТГСК). Ежегодно в мире выполняется более 50 тысяч ТГСК [1-3].

Наиболее важными критериями, влияющими на исход ТГСК, являются диагноз, статус основного заболевания (ремиссия или ее отсутствие и др.), вид ТГСК (аллогенная, аутологичная), режим кондиционирования (высокой / сниженной интенсивности), эффективность профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), коморбидность и конституциональные особенности пациента [4, 5].

Наилучшие результаты достигаются при выполнении ТГСК в ремиссии основного заболевания. Однако у части пациентов ремиссия труднодостижима и требует эскалации терапии (недостижение ремиссии заболевания в определенные сроки называется первичной химиорезистентностью). В последующие линии терапии могут быть включены как химиопрепараты, так и таргетные средства, моноклональные антитела, иммунотерапия (в зависимости от диагноза). Соответственно увеличиваются сроки до выполнения ТГСК. Высокий уровень предлеченности пациента перед ТГСК зачастую сопряжен с плохим коморбидным статусом, так как химиопрепараты не обладают избирательным действием только по отношению к опухолевым клеткам и имеют обширный профиль токсичности. В зависимости от механизма действия преобладают разные виды токсичности.

Так препараты платины, являясь тяжелым металлом, могут нарушать функцию почек, антрациклиновые антибиотики могут вызывать токсическое повреждение миокарда, винкристин и бортезомиб являются причиной токсической полинейропатии, цитарабин – судорожного синдрома и т.п.

Профиль токсичности препаратов может приводить к нежелательным явлениям со стороны других систем и органов, поэтому еще перед ТГСК у пациента необходимо выявить спектр жалоб или симптомов, знания о которых крайне важны на трансплантационном этапе. Наличие или усугубление их после ТГСК может ввести в заблуждение лечащего врача и консультирующих специалистов, в особенности, если статус пациента до ТГСК по тем или иным причинам был изучен недостаточно.

Цель – оценить спектр неврологических жалоб и симптомов у пациентов онкогематологического профиля при осмотре перед ТГСК.

Материалы и методы. В рамках неврологического предтрансплантационного осмотра в НИИ онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ) обследовано 296 человек: 137 (46,3%) женщин и 159 (53,7%) мужчин, средний возраст составил $38,6 \pm 13,7$ лет. Все пациенты имели онкогематологическое заболевание, требующее проведения ТГСК по жизненным показаниям (Таб. 1).

Таблица 1

Основные заболевания исследуемой группы пациентов, потребовавшие проведения ТГСК

Диагноз	n (%)
Острый миелобластный лейкоз	144 (48,6)
Острый лимфобластный лейкоз	62 (20,9)
Апластическая анемия	24 (8,1)
Лимфома	18 (6,1)
Хронический миелоидный лейкоз	12 (4,1)
Миелодиспластический синдром	10 (3,4)
Первичный миелофиброз	7 (2,4)
Хронический лимфолейкоз	5 (1,7)
Первичный иммунодефицит	2 (0,7)
Саркома Юинга	2 (0,7)
Множественная миелома	1 (0,3)
Остеопетроз	1 (0,3)
Другие заболевания	8 (2,7)
Всего	296 (100)

Большинство пациентов (70%) имели диагноз лейкоз, при этом пациентов с острым миелобластным (ОМЛ) было в два раза больше, чем с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – данный факт отличает взрослую группу от педиатрической, где чаще встречается ОЛЛ. Больше 5% составили пациенты с апластической анемией (8,1%, n=24) и лимфомой (6,1%, n=18).

При осмотре проводился опрос пациента на предмет текущих и анамнестических жалоб, хронологическая связь симптомов с проводимым лечением основного заболевания, клиническая оценка с фиксацией неврологического дефицита.

Статистическая обработка. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS 23.0. Оценка распределения выборки проводилась путем определения коэффициента Колмогорова-Смирнова, асимптотическая (2-х сторонняя) значимость составила 0,004. Для количественных переменных рассчитывались медиана и стандартное отклонение.

Результаты. Среди 296 пациентов, обследованных перед ТГСК, жалобы к неврологу предъявляли более 40% (n=122, 41,2%). При этом 67 больных (22,6%) предъявляли хотя бы одну жалобу к неврологу; 2 жалобы – 39 (13,2%), 3 – 7 (2,4%), 4 – (1,7%), 5 и 6 – по 1 (0,3%). Около 30% (n=88) имели жалобы на наличие болевого синдрома, при этом около 10% пациентов имели жалобы, связанные с поражением суставного аппарата (Таб. 2).

Неболевые синдромы встречались реже (Таб. 3). Среди них стоит отметить чувствительные на-

рушения центрального и периферического типа (9,1%). К пароксизмальным жалобам относили эпизоды нарушения сознания (синкопе, остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОВСЭП)), головокружение и эпизодически возникающий тремор. К поведенческим нарушениям мы отнесли тревогу, пониженное настроение нарушение сна, лабильность настроения, раздражительность и др. (Таб. 3).

При предтрансплантационном осмотре неврологическая патология диагностирована у 245 пациентов (82,8%).

У 13,5% пациентов при предтрансплантационном неврологическом осмотре была выявлена головная боль (одна или несколько ее форм) [6]. Всем пациентам после получения согласия было предложено пройти тестирование с использованием опросника (неактивная жалоба), что позволило диагностировать головную боль практически у 60% пациентов (Таб. 4).

Поражение периферической нервной системы было зафиксировано у 30% (n=86) пациентов на дотрансплантационном этапе (ДДЗП 12,8%; невропатия 9,8%; полиневропатия 6,4%; онемение подбородка 1,7%).

В 19 случаях (6,4%) зафиксирована костно-мышечная патология, в 18 (6,1%) - тревожно-депрессивные состояния. В группе «другие заболевания» встречались: миастения, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ), компрессионо-ишемическая миелопатия, диссомния.

Таблица 2

Жалобы пациентов перед ТГСК, связанные с болевым синдромом

Жалоба	n (%)
Краниалгия	41 (13,9)
Дорсалгия	33 (11,1)
Боль в конечности	19 (6,4)
Люмбалгия	18 (6,1)
Цервикалгия	14 (4,7)
Боль в суставах	13 (4,4)
Полиуставной синдром	7 (2,4)
Торакалгия	6 (2)
Боль в 1 суставе	6 (2)
Боль иной локализации	4 (1,4)

Таблица 3

Неболевые неврологические расстройства, выявленные перед ТГСК

Жалоба	n (%)
Чувствительные нарушения	27 (9,1)
Пароксизмальные состояния	18 (6,1)
Головокружение	8 (2,7)
Обмороки (синкопе)	5 (1,7)
Тремор/гиперкинез	4 (1,4)
ОВСЭП (эпилепсия)	1 (0,3)
Поведенческие нарушения	10 (3,4)
Когнитивные нарушения	7 (2,4)
Асимметрия лица	3 (1)
Речевые нарушения	1 (0,3)
Другие жалобы	25 (8,4)

Примечание: ОВСЭП – остро возникшие симптоматические эпилептические приступы

Таблица 4

Структура ведущих неврологических синдромов и диагнозов у реципиентов ТГСК, диагностированных в различные сроки до трансплантации

Диагноз	n (%)
Головная боль (все)	176 (59,5)
Головная боль (активная жалоба)	40 (13,5)
ДДЗП	38 (12,8)
Невропатия	29 (9,8)
Энцефалопатия	26 (8,8)
Специфическое поражение ЦНС в анамнезе	26 (8,8)
Синкопе	24 (8,1)
Полиневропатия	19 (6,4)
Костно-мышечная патология	19 (6,4)
Тревожно-депрессивные состояния	18 (6,1)
ЗЧМТ	15 (5,1)
ОНМК	5 (1,7)
Онемение подбородка	5 (1,7)
Экстрапирамидный синдром	4 (1,4)
Эпилепсия и ОВСЭП	4 (1,4)
Доброкачественные образования ЦНС	4 (1,4)
Другие заболевания	15 (5,1)
Всего	296 (100)

Примечание: ДДЗП – дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника; ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОВСЭП)

Обсуждение. Неврологические осложнения являются одной из возможных причин ухудшения состояния после ТГСК, при этом они влияют на общую выживаемость реципиентов ТГСК [7-9]. Их наличие может приводить к необходимости снизить дозировку препаратов, прервать или отложить курс лечения, что потенциально уменьшает эффективность терапии основного заболевания. Однако, как показывает наше исследование, часть этих проявлений может быть выявлена до ТГСК.

По данным неврологической службы НИИ ДО-ГиТ им. Р.М. Горбачевой более 50% консультаций врача-невролога в посттрансплантационном периоде связаны с болевым синдромом (торакалгия, люмбалгия), что, вероятно, вызвано гиподинамией и атрофией мышц (пациент длительно (около 3-4 недель) находится в асептическом боксе в связи с развитием панцитопении). После восстановления кровотока пациент наблюдается в дневном стационаре клиники до полной иммунной реконструкции (примерно День+100 от ТГСК). Одной из жалоб в этот период является болевой синдром в шейном отделе, который может быть связан с вертикализацией пациента на фоне гиподинамической атрофии мышц. Тем не менее, наше исследование указывает на тот факт, что около 30% случаев таких жалоб имели предшествующий анамнез.

По результатам предтрансплантационных осмотров в 38 случаях (12,8%) диагностировано «дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника». Данная категория пациентов попадает в группу риска вероятного обострения болевого синдрома на трансплантационном этапе.

При том, что токсическая **полиневропатия** (ПНП), связанная с предшествующей терапией в онкологии выявляется в 60% случаев применения противоопухолевых средств [10], при предтрансплантационном осмотре в нашем исследовании она диагностирована лишь у 6,4% реципиентов. Общее количество жалоб на нарушение чувствительности не превышает 10%. Однако, необходимо указать на тот факт, что не все пациенты подвергались химиотерапии до ТГСК. Наличие полиневритического синдрома до ТГСК может быть фактором риска усугубления его на фоне высокоинтенсивных режимов кондиционирования (высокодозная химиотерапия, выполненная с целью миелоабляции и иммуноабляции перед трансфузией трансплантата), а также развития ПНП критических состояний. Развитие токсической ПНП характерно для терапии алкалоидами барвинка розового (винкристин) – до 96% при степени выраженности до 3-4 ст. по СТСАЕ [11], а также препаратами, используемыми в терапии множественной миеломы

(бортезомиб, талидоламид) до 70% [12]. Несмотря на высокую частоту выявления токсической ПНП, эффективного лечения и методов профилактики ее на данный момент не существует.

Невропатии в исследуемой группе возникали относительно редко (9,8%, n=29) и, как правило, являлись результатом компрессионно-ишемического процесса вертеброгенного генеза на фоне ослабления мышечного каркаса, либо в качестве лекарственно-ассоциированного нежелательного явления.

Клинические признаки аксонального повреждения могут выявляться уже через 2-4 недели от первого введения химиопрепаратов [13]. Перечень препаратов, обладающих таким побочным эффектом, довольно обширный: цисплатин, кладрибин, ифосфамид, ретиноевая кислота, винкристин, брентуксимаб-ведотин, ниволумаб, ритуксимаб, алемтузумаб, нилотиниб и т.д.

Отдельного упоминания достоин **феномен «онемения подбородка»** (n=5; 1,7%) (numb chin syndrome), который проявлялся чувствительными нарушениями в зоне иннервации n. mentalis. Симптом развивался, как в связи с основным заболеванием (острые лейкозы, миеломная болезнь, злокачественные лимфомы), так и с его рецидивом [14-21].

Головная боль (ГБ) у реципиента ТГСК может быть проявлением повышения внутричерепного и/или артериального давления при инфузионной терапии или при применении ингибиторов кальциневрина, которые используются с целью профилактики и лечения реакции "трансплантат против хозяина", отека и растяжения мозговых оболочек при менингоэнцефалите (чаще вирусной или грибковой природы) или воспалительных процессах в пазухах носа и среднем ухе, в орбите, при цервикалгии, острых нарушениях мозгового кровообращения. Относительно часто выявлялась связь головной боли с приемом препаратов (кроме ранее обозначенных ингибиторов кальциневрина): Г-К-СФ, метотрексат, флударабин, кладрибин, гидроксимочевина, винкристин, блинатумомаб, алемтузумаб, ритуксимаб, ацикловир и т.д.) [22-26].

При появлении жалоб на головную боль необходимо помнить о возможном специфическом (метастатическом) поражении структур черепа и центральной нервной системы.

Наиболее часто причины **головокружения** (n=9, 3%) у пациентов при предтрансплантационном неврологическом обследовании ассоциированы с основным заболеванием (стресс, факторы гиперкоагуляции, изменения конституциональных особенностей и т.п.), а также проводимым ле-

чением. В исследованной группе в анамнезе пятирх больных основной причиной был паттерн рецидивирующего позиционного головокружения в структуре доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, в 3-х случаях жалобы на головокружение были обусловлены статодинамическими нарушениями в рамках сенситивной атаксии в структуре полинейропатии, у одного пациента головокружение имело дескрипторы несистемного и трактовалось как постуральное фобическое головокружение.

На трансплантационном этапе вновь выявленное головокружение или его усугубление может быть связано с введением следующих препаратов: циклофосфамид, кладрибин, блинатумомаб, руксолитиниб, алемтузумаб, экулизумаб, ниволумаб, гемтузумаб озогамидин, бисептол, омепразол. После ТГСК данный симптом может прогрессировать на этапе постцитопенического восстановления гемопоэза, в особенности при сменах положения тела после ограничения активности пациента (по причине тромбоцитопении 4 ст.).

В настоящее время генез **синкопальных состояний** изучен достаточно подробно, и указывает на три ведущих патогенетических варианта их развития: рефлекторные, ортостатические, кардиогенные [27]. Как правило, анамнестически затруднительно однозначно выделить ведущий механизм развития потери сознания, однако, с учетом того факта, что у подавляющего числа пациентов развитие синкопе происходило после смены положения тела (вертикализация) или заборе крови/пункции, именно рефлекторный и ортостатический генез следует считать ведущими причинами развития данной патологии. Важность ее выявления (1,7%) на предтрансплантационном этапе не вызывает сомнений, профилактика инцидентов (развития повторных эпизодов нарушения сознания) является важной задачей в системе контроля качества стационара. Значимость профилактики падений пациентов возрастает у пациентов с панцитопенией раннего посттрансплантационного периода (риск внутричерепного кровоизлияния (ВЧК)) [28]. В последующем данной категории пациентов целесообразно проводить профилактику нейрогенной ортостатической гипотензии и постуральной тахикардии совместно с кардиологом. Большую роль в профилактике ортостатических реакций имеют реабилитация и работа эрготерапевтов.

У пациентов после ТГСК частота **ОВСЭП** достигает 6,9–11,7% в зависимости от выборки, при этом подобные эпизоды наблюдаются значительно чаще (52,6–75,0%) на фоне других посттрансплантационных неврологических осложнений [29].

У реципиентов ТГСК ОВСЭП могут иметь клинические особенности и вариабельность прогноза. Профиль этиологических факторов, приводящих к развитию ОВСЭП в данной когорте пациентов, отличается от такового в общей популяции одной главной особенностью – в перечне факторов риска приступов практически отсутствуют "фебрильные судороги", являющиеся причиной развития ОВСЭП более чем в 1/3 всех случаев в общей популяции [30].

Самая частая причина развития ОВСЭП у реципиентов ТГСК – это нейротоксическая реакция (НТР) при использовании алкиляторов (бусульфан, треосульфан), ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) [9]. Кроме того, целый ряд препаратов, как основного лечения, так и сопроводительной терапии (ацикловир, имипенем+циластатин, некоторые цефалоспорины, трамадол, ингибиторы рецепторов ГАМК, фторхинолоны) могут быть причиной их возникновения. Некоторые комбинации препаратов (вориконазол + такролимус) оказывают взаимопопонирующее действие, приводя к НТР. На дотрансплантационном этапе связь ОВСЭП с фармакологической токсичностью не столь очевидна.

Распространенность **поведенческих нарушений** в исследуемой группе не превышает 5% (n=10, 3,4%), однако эпидемиология тревоги и депрессии может быть ассоциирована с этапом лечения и удаленности от сроков постановки и принятия угрожающего жизни заболевания. Прогностическое значение данного синдрома в настоящее время точно не известно. Однако важность оценки психоэмоционального дисбаланса в динамике крайне важна и требует изучения с позиции влияния на качество жизни, а также как фактор разработки индивидуальной программы ведения пациента в посттрансплантационном периоде.

Диссомния, персистенция общей слабости и астенический синдром могут являться фактором, ухудшающим качество жизни после ТГСК [31].

По данным разных авторов **когнитивные нарушения** (КН) в группе пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови до ТГСК может достигать 31% [32–34]. По неопубликованным ранее данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (совместный анализ данных неврологической и психологической службы) из 131 пациента по данным теста МоСА у 39% (n=50) выявлено снижение суммы набранных баллов до 24–25 у 23 пациентов (17,6%); до 22–23 – у 14 (10,7%), до 18–21 – у 13 (9,9%).

Когнитивные нарушения у реципиентов ТГСК могут быть связаны с врожденными особенностями, специфическим поражением ЦНС, как при

врожденных синдромах, так и при опухолевых заболеваниях, с последствиями лучевой и химиотерапии. Так, например, при проведении лучевой терапии пациентам с первичной лимфомой ЦНС вероятность развития деменции приближается к 60% [35]. Данные о когнитивных функциях пациента перед началом лечения имеют большое значение, т.к. позволяют скорректировать действия врача относительно изменений жалоб и состояния пациента.

В текущем исследовании снижение когнитивных функций до ТГСК выявлено у 7 пациентов из 296 (2,4%) при оценке одним независимым неврологом (без участия психологической службы).

Тревожно-депрессивное состояние было диагностировано у 6,1% пациентов до ТГСК. В купе с предыдущими данными это указывает на необходимость взаимодействия неврологической и психологической служб в трансплантационной клинике.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) до аллогенной ТГСК выявлено в 1,7% (n=5) реципиентов. У таких пациентов, в сочетании с низким индексом самообслуживания Карновского/Ланского/ECOG риск неблагоприятного исхода выше. Вероятно, это связано с невозможностью соблюдения рекомендаций по вторичной профилактике ОНМК, а также ограничением двигательной активности [35-38].

Экстрапирамидный синдром (тремор/гиперкинез (n=4; 1,4%) до трансплантации чаще рассматривается как первичный процесс, в особенности у пациентов возрастной группы. В посттрансплантационном периоде развитие тремора, как правило, связано с применением ингибиторов кальциневрина. Расстройства обмена кальция в раннем посттрансплантационном периоде обычно не развиваются, что связано с регулярным контролем макроэлементов. Возможно развитие интенционного дрожания, связанного со слабостью мускулатуры у ослабленных пациентов.

Доброкачественные образования головного мозга до ТГСК в 4 случаях (1,4%) были представлены менигиомами. Выявление менигиомы или другого новообразования до ТГСК может потребовать проведения оперативного вмешательства и, соответственно, повлиять на сроки выполнения трансплантации.

Энцефалопатии выявлены в 8,8% (n=26). При этом в большинстве случаев выявлялись признаки патологии сосудистого генеза, определявшейся, как и в общей популяции, цереброваскулярными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дисли-

пидемия) в старшей возрастной группе. Меньшую часть составляли пациенты, у которых персистировали жалобы после курса полихимиотерапии (ПХТ) во время bridge-терапии, а при обследовании было выявлено диффузное поражение белого вещества головного мозга (МР-признаки лейкоэнцефалопатии).

На посттрансплантационном этапе генез энцефалопатии, как правило, более разнообразен: помимо цереброваскулярных причин (в т.ч. тромботическая микроангиопатия), наиболее часто выявляются сепсис-индуцированные и иммунные поражения ЦНС (синдром выброса цитокинов), проявляющиеся беспокойством, делирием, галлюцинаторным синдромом, апатией, акинетическим мутизмом.

Специфическое поражение ЦНС в анамнезе заболевания диагностировано у 26 пациентов (8,8%) и анамнестически или документально определялось как поражение ЦНС в дебюте или в рецидиве заболевания (в абсолютном большинстве случаев - нейрорлейкемия).

Выводы. Введение в практику трансплантационного центра осмотра невролога до ТГСК позволило выявить наличие неврологической патологии у 82,8% на входе в трансплантацию. Безусловно, часть жалоб не удастся выявить при сборе анамнеза. Использование в процессе осмотра формализованных опросников значительно увеличивает количество выявленных неврологических проблем. Тем не менее, активные жалобы к неврологу предъявляли 41,2%, что также накладывает свой отпечаток на деятельность неврологической службы в посттрансплантационном периоде.

Также стоит отметить, что часть жалоб и симптомов адресованы специалистам смежных специальностей: ревматологам, ортопедам, психологам, эндокринологам и т.д. К примеру, в представленном исследовании около 30% имели жалобы на наличие болевого синдрома, при этом около 10% пациентов имели жалобы, связанные с поражением суставного аппарата. Однако кадровые возможности трансплантационных центров в достаточной степени ограничены.

Раннее распознавание неврологических осложнений в рассматриваемой группе пациентов позволит улучшить исход, качество жизни и профилировать хронические (длительные) неврологические осложнения, негативно влияющие на выживаемость трансплантированных пациентов.

Литература

1. Niederwieser D., Baldomero H., Bazuaye N. et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2021 Aug 12. doi: 10.3324/haematol.2021.279189 PMID: 34382386.
2. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1651-1664. doi:10.1038/s41409-021-01227-8 PMID: 33623153; PMCID: PMC8263343.
3. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Яковлева В.А., Моисеев И.С., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 27–35. doi:10.54101/ACEN.2023.1.4
4. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L. et al. [Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(3):30-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36>
5. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Янишевский С.Н., и др. Конституциональные параметры реципиентов трансплантации кроветворных клеток костного мозга с онкогематологическими заболеваниями как вероятный фактор риска ишемического инсульта. В сб.: XXII Давиденковские чтения. Мат-лы Конгресса с междунар. уч-м. СПб; 2020: 347-348.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID:29368949.
7. Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):1091-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.007.
8. Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, Querol L, Martino R, Sureda A, Briones J, Delgado J, Brunet S, Sierra J. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Nov;15(11):1439-46. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.013. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19822304.
9. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (1): 65–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>
10. Prager K., Passig K., Micke O., Zomorodbakhsch B., Keinki C., Hübner J. Chemotherapy-induced polyneuropathy in cancer care-the patient perspective. *Support Care Cancer*. 2023 Mar 27;31(4):235. doi: 10.1007/s00520-023-07688-5. PMID: 36971861; PMCID: PMC10042917.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Дата обращения: 27.10.2020.
12. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3325-3348. doi: 10.1200/JCO.20.01399. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663120.
13. Jones M.R., Urits I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E., Williamson A., Viswanath O. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38-48. doi: 10.2174/1574884714666190121154813. PMID: 30666914; PMCID: PMC7365998.
14. Banat O., Albataineh T., Hashem H., “Numb chin syndrome as a presentation for acute myeloid leukemia1. Banat O., Albataineh T., Hashem H. Numb chin syndrome as a presentation for acute myeloid leukemia relapse post-hematopoietic cell transplant: Case report and review of literature // *Pediatr; Pediatr. Transplant.*, Sep. 2020, doi: 10.1111/petr.13841.
15. Babikir M.M. et al., “Acute myeloid leukemia presenting with numb chin syndrome: A case report and review of literature,” *American Journal of Case Reports*, vol. 21. International Scientific Information, Inc., pp. e920117-1, 2020, doi: 10.12659/AJCR.920117.
16. Algahtani H., Shirah B. , Bassuni W., Adas R. , “Bilateral Numb Chin Syndrome as the Initial Presentation of Burkitt’s Lymphoma/Leukemia: A Report of Two Cases and Review of the Literature,” *Case Rep. Hematol.*, vol. 2016, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1155/2016/3791045.
17. Romo C. G., Jain P, Cortes J.E. “Numb chin syndrome by precursor B acute lymphoblastic leukemia,” *Am. J. Hematol.*, vol. 89, no. 8, pp. 860–861, 2014, doi: 10.1002/ajh.23766.
18. Carbone M., Della Ferrera F, Carbone L, Gatti G., Carrozzo M., “Numb Chin Syndrome as First Symptom of Diffuse Large B-Cell Lymphoma,” *Case Rep. Dent.*, vol. 2014, pp. 1–5, 2014, doi: 10.1155/2014/413162.
19. Fuessinger M.A., Voss P, Metzger M.C., Zegpi C., Semper-Hogg W., “Numb chin as signal for malignancy-primary intraosseous diffuse large B-Cell lymphoma of the mandible,” *Ann. Maxillofac. Surg.*, vol. 8, no. 1, pp. 143–146, Jan. 2018, doi: 10.4103/ams.ams_163_17.
20. Neel S, Lohana A.C., Abbasi Z., Madeiro M., “Why is That Chin Numb? A Case of Burkitt’s Lymphoma Presenting as Numb Chin Syndrome,” *Cureus*, vol. 12, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.7759/cureus.10243.
21. D’Antona L. et al., “Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome: A Systematic

- Review and Meta-analysis," JAMA Neurol., 2021, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4799.
22. De la Riva P, Andres-Marín N, Gonzalo-Yubero N, Tainta-Cuezva M, Caminos N, Urtasun-Ocariz M.Á, Martí-Massó J.F. Headache and other complications following intrathecal chemotherapy administration. Cephalalgia. 2017 Oct;37(11):1109-1110. doi: 10.1177/0333102416668658.
 23. Скиба Я.Б., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., Гончарова Е.В., Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Частота возникновения и клинические характеристики головной боли при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Российский неврологический журнал. 2022;27(4):55-61. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61>
 24. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю. Мигрень и вторичная головная боль у пациентов с лейкозом на этапе применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Журнал Госпитальная медицина: наука и практика. Т5, №5, 2022 с 42-46. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.97.81.007
 25. Goldlust S.A., Graber J.J., Bossert D.F., Avila E.K. Headache in patients with cancer. Curr Pain Headache Rep. 2010 Dec;14(6):455-64. doi: 10.1007/s11916-010-0153-3. PMID: 20927609.
 26. Sadighi Z.S. et al., "Headache types, related morbidity, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective cross sectional study," Eur. J. Paediatr. Neurol., vol. 18, no. 6, pp. 722–729, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.ejpn.2014.06.006.
 27. Brignole M., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, European Heart Journal, Volume 39, Issue 21, 01 June 2018, Pages 1883–1948, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
 28. Lorca L.A., Sacomori C., Balagué-Ávila V.P., Pino-Márquez L.P., Quiroz-Vidal F.A., Ortega L. Incidence and risk of falls in patients treated for hematologic malignancies in the Intensive Hematology Unit. Rev Lat Am Enfermagem. 2019 Apr 29;27:e3145. doi: 10.1590/1518-8345.2953-3145. PMID: 31038638; PMCID: PMC6528623.
 29. Cordelli D.M., Masetti R., Zama D., et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Seizure. 2014; 23 (2): 140–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.003>.
 30. Lipatova L.V., Rudakova I.G., Sivakova N.A., Kapustina T.V. Acute symptomatic epileptic seizures and status epilepticus. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015; 115 (4): 24–9 (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154124-29>.
 31. Reynolds-Cowie P, Fleming L. Living with persistent insomnia after cancer: A qualitative analysis of impact and management. Br J Health Psychol. 2021 Feb;26(1):33-49. doi: 10.1111/bjhp.12446. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32558129.
 32. Friedman M.A., Fernandez M., Wefel J.S., Myszka K.A., Champlin R.E., Meyers C.A. Course of cognitive decline in hematopoietic stem cell transplantation: a within-subjects design. Arch Clin Neuropsychol. 2009 Nov;24(7):689-98. doi: 10.1093/arclin/acp060. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19767298.
 33. Lin R.J., Shahrokni A., Dahi P.B., Jakubowski A.A., Devlin S.M., Maloy M.A., Robinson K.S., Perales M.A., Shah G.L., Korc-Grodzicki B., Giralt S.A. Pretransplant comprehensive geriatric assessment in hematopoietic cell transplantation: a single center experience. Bone Marrow Transplant. 2018 Sep;53(9):1184-1187. doi: 10.1038/s41409-018-0151-3. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29523890; PMCID: PMC6690603.
 34. Nakamura Z.M., Deal A.M., Rosenstein D.L., Quillen L.J., Chien S.A., Wood W.A., Shea T.C., Park E.M. Cognitive function in patients prior to undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2021 Apr;29(4):2007-2014. doi: 10.1007/s00520-020-05697-2. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32829465; PMCID: PMC7897215.
 35. Ferreri A.J.M., Cwynarski K., Pulczynski E., et al.; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017 Nov;4(11):e510-e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054815.
 36. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток – возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022; 16(2): 36–43. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>
 37. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2021 Jul;52(7):e483-e484]. Stroke. 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.000000000000375 PMID: 34024117
 38. Sorrow M.L., Storb R.F., Sandmaier B.M. et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014 Oct 10;32(29):3249-56. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8157. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25154831.

Контакты авторов:

Полушин А.Ю.
e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Профилактическая медицина

Preventive medicine

УДК 614.2

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.66.56.060

© Коллектив авторов, 2023

Филина Ю.С.¹, Великороссов В.В.¹, Колесникова И.М.^{2,3}, Тарасова О.К.¹

ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЁРСТВО КАК ОДНО ИЗ НАПРАВЛЕНИЙ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова», Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. Согласно международным исследованиям, Россия находится в середине в мировых рейтингах по уровню развития системы здравоохранения. Это связано с рядом проблем, наличие которых уже стало привычным для россиян. Одна из весомых причин, препятствующих совершенствованию российской системы здравоохранения - недостаток финансирования. Многие методы, предлагаемые для решения возникших перед системой здравоохранения вызовов, направлены на фундаментальную перестройку существующих порядков. В исследовании проанализированы актуальные проблемы системы здравоохранения в России и способы взаимодействия государственного и частного сектора здравоохранения как эффективный способ решить финансовые проблемы существующей системы и повысить качество и доступность оказываемой медицинской помощи. Предложены рекомендации повышения эффективности системы здравоохранения в России. Сделан вывод, что развитие частного сектора здравоохранения положительно влияет на модернизацию и совершенствование всей системы здравоохранения, оказывая поддержку в улучшении национального качества здравоохранения, при этом главным условием эффективного государственно-частного партнёрства в здравоохранении является взаимная помощь и сотрудничество в решении социально значимых задач по охране здоровья, а не конкуренция.

Ключевые слова: государственно-частное партнёрство, частная система здравоохранения, платная медицина, социальное предпринимательство.

Filina Yu.S.¹, Velikorossov V.V.¹, Kolesnikova I.M.^{2,3}, Tarasova O.K.¹

PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP AS ONE OF THE AREAS OF SOLVING THE PROBLEMS OF THE HEALTHCARE SYSTEM IN RUSSIA

¹ Plekhanov Russian Economic University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract. According to international research, Russia is in the middle in the world rankings for the level of development of the health care system. This is due to a number of problems, the presence of which has already become familiar to Russians. One of the significant reasons that impede the improvement of the Russian health care system is the lack of funding. Many of the methods proposed to address the challenges facing the health care system are aimed at fundamentally rearranging existing orders. The study analyzed the current problems of the health care system in Russia and the ways of interaction between the public and private health sector as an effective way to solve the financial problems of the existing system and improve the quality and availability of the medical care provided. Recommendations for improving the efficiency of the health care system in Russia have been proposed. It is concluded that the development of the private health sector positively affects the modernization and improvement of the entire health care system, supporting the improvement of the national quality of health care, while the main condition for effective public-private partnership in health care is mutual assistance and cooperation in solving socially significant health problems, and not competition.

Keywords: public-private partnership, private healthcare system, paid medicine, social entrepreneurship.

Введение

Здравоохранение является одной из неотъемлемых сфер жизни общества и государства, ведь каждый человек с рождения, как любое живое су-

щество, стремится прожить долгую и счастливую жизнь, а сделать это он может лишь будучи здоровым. И государство, как социальный институт, обязано заботиться о гражданах своей страны,

предоставляя им качественную медпомощь, поддерживая демографический рост за счёт здоровых малышей и долгожителей.

Однако по уровню здравоохранения Россия занимает 84-е место из 167 стран в рейтинге по версии аналитического исследования Legatum Institute, который публикует ежегодный отчёт с оценкой национальной и международной политической, социальной и экономической политики всех стран [16]. Динамика показателя, который измеряет степень, в которой люди здоровы и имеют доступ к необходимым услугам для поддержания хорошего самочувствия (состояние здоровья, систему здравоохранения, болезни и факторы риска, а также показатели смертности), в России за последние 5 лет представлена на рис. 1.

Видно (рис. 1), что уровень здравоохранения в России улучшается с каждым годом, хотя страна по-прежнему занимает место в середине рейтинга.

Один из международно-принятых показателей качества системы здравоохранения является показатель ожидаемой продолжительности жизни. До пандемии этот показатель в России был ниже на 5 лет, чем в «новых» странах ЕС, и на 10 лет ниже, чем в «старых» странах ЕС (рис. 2).

Однако этот показатель не сравнился с европейским. По-прежнему увеличение продолжительности жизни населения является одной из ведущих задач здравоохранения в любой стране [6].

В соответствии с п. 2 ст. 41 Конституции РФ, ст. 12-14 Основ законодательства РФ «Об охране здоровья граждан», в России выделяют 3 системы,

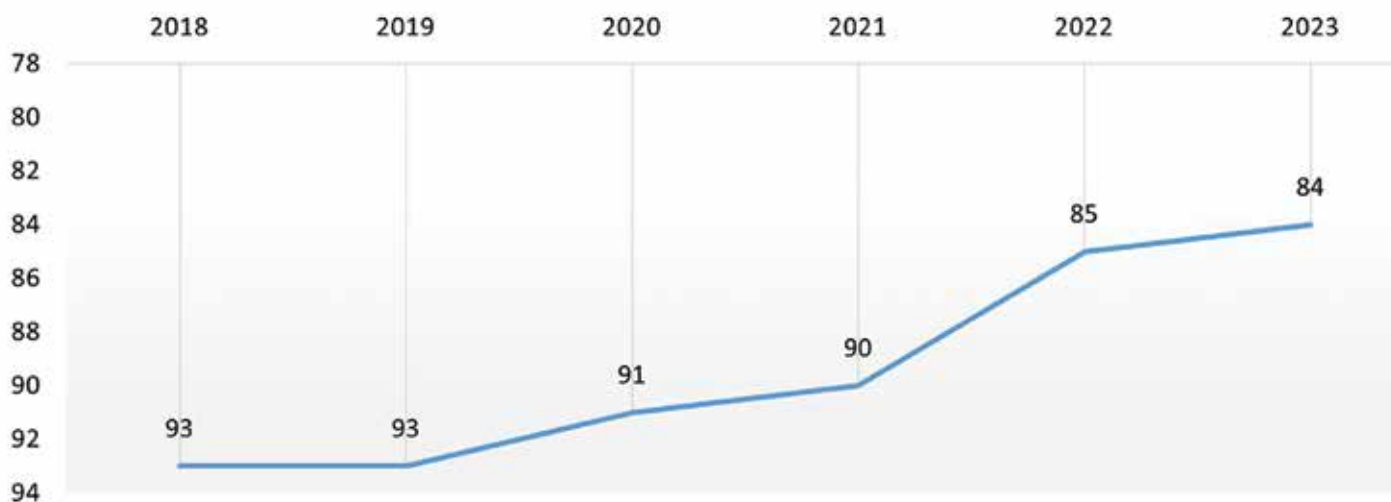


Рис. 1. Место Российской Федерации в мировом рейтинге качества здравоохранения за 2018-2023 гг. [17]

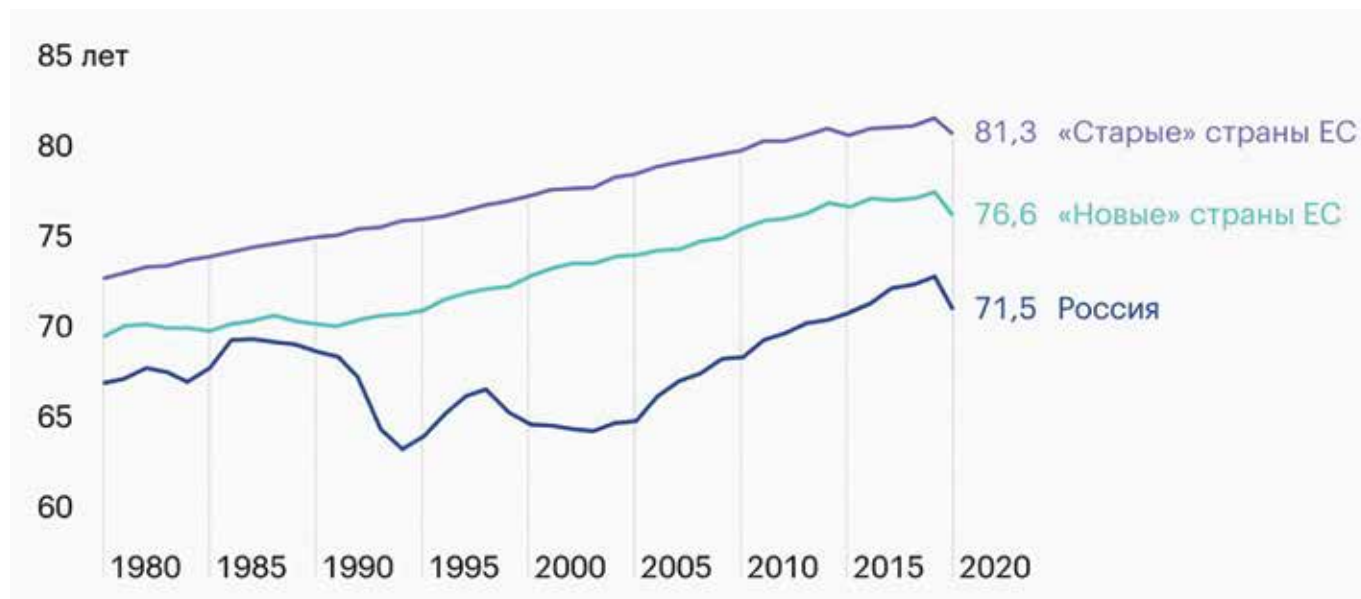


Рис. 2. Продолжительность жизни в Российской Федерации и странах ЕС – динамика в 1980-2020 гг. [6]

осуществляющих медицинскую деятельность: 1) *государственная* – органы исполнительной власти в области здравоохранения, Российская академия наук, лечебно-профилактические, научно-исследовательские, образовательные, аптечные, санитарно-профилактические учреждения, принадлежащие государству; 2) *муниципальная* – органы местного самоуправления, отвечающие за здравоохранение, и находящиеся в муниципальной собственности медицинские, фармацевтические

и аптечные организации; 3) *частная* – лечебные, профилактические и аптечные учреждения, имущество которых принадлежит частным лицам.

Проблемы государственной системы здравоохранения

Несмотря на позитивную динамику, российское здравоохранение не является эталоном, так как имеет определённые недостатки. Можно разделить проблемы в сфере здравоохранения на организационные и финансовые (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Организационные проблемы российского здравоохранения [11]

Проблема	Описание
Короткий график приёма пациентов	Управление поликлиникой предполагает решение проблемы большого потока пациентов с помощью сокращения времени приёма. Однако 10-15 минут на пациента часто не хватает, из-за чего возникают очереди и недовольство среди пациентов, а медперсонал испытывает стресс и усталость из-за перегрузки, что влияет на качество оказания медпомощи. Также часы приёма узких специалистов ограничены и записаться на консультацию проблематично, особенно работающему населению. Это в первую очередь влияет на своевременность оказания медпомощи
Прикрепленность к определенной поликлинике	Каждый гражданин должен иметь возможность получить медпомощь в любом медучреждении беспрепятственно. В настоящее время невозможно попасть к любому врачу в той поликлинике, к которой пациент не прикреплен
Невозможно попасть к нужному специалисту	Чтобы попасть к нужному специалисту, сначала нужно прийти к терапевту, чтобы получить необходимое направление. Это отнимает время и врача, и пациента
Переполненность стационаров пациентами	Баланса стационарного и амбулаторного лечения в России не существует. Амбулаторное лечение плохо организовано, что приводит к неэффективности лечения и недоверию со стороны пациентов. Из-за этого стационары переполнены, создаются очереди и неблагоприятные условия для выздоровления даже в больнице
Бездействие при столкновении с редкими заболеваниями	Существуют крайне редкие и сложные в лечении заболевания, которые возможно победить только в 1-2-х специализированных центрах во всём мире. Государство не помогает пациентам со сложными случаями получить такое дорогое и труднодоступное лечение. Решением в таком случае могут стать программы обмена, когда российские пациенты получали бы доступ к иностранным центрам с уникальными компетенциями, а иностранные – к российским
Трата времени на вспомогательные операции вместо основной работы	Стандартно врачи работают парами: специалист и ассистент, занимающийся оформлением документов вместо того, чтобы набираться опыта, работая с пациентами и консультируясь с опытным коллегой. Врачи тратят много времени и сил на бумажную работу или на ведение электронной карточки пациента вместо выполнения своих прямых обязанностей. Это сказывается на эффективности лечения. Решением в данном случае может стать немедицинский персонал, который будет выполнять вспомогательные функции, для которых не нужно медицинское образование

Таблица 2

Финансовые проблемы российского здравоохранения [11]

Финансовые проблемы	
Проблема	Описание
Нехватка современного оборудования	Устаревший парк медоборудования частая проблема. Это влияет на качество обследования и лечения пациента. При этом доступ к новому современному оборудованию предоставляется в качестве дорогостоящей платной услуги. Медицинская промышленность – одна из самых высокотехнологичных, имеет длительный многолетний производственный цикл с многими этапами испытаний. Срок вывода нового препарата/оборудования на рынок > 10 лет. Поэтому медицинская промышленность – отрасль рисковая, дорогая и «медленная»
Нехватка специалистов	Работа медперсонала отличается высокой физической и психологической нагрузкой и сравнительно низкими зарплатами. Это приводит к высокой текучести кадров [7]. Нехватка специалистов приводит к найму специалистов с недостаточным опытом и квалификацией, что влияет на качество оказываемой медпомощи
Низкая зарплата специалистов здравоохранения и отсутствие механизмов по стимулированию качественной работы	Тяжесть работы никак не соответствует низким зарплатам, а плохое материально-техническое оснащение ее только усугубляет. Время специалистов используется крайне неэффективно, что делает их низко производительными
Ухудшение качества медобслуживания по мере удаления от областных центров	Большая часть бюджета на здравоохранение сконцентрировано в крупных городах. Поэтому в областных центрах поликлиники отремонтированы и обеспечены всем необходимым. В отдалённых городах, часто, мало поликлиник, в которых люди не могут получить необходимый объём медуслуг на достойном уровне. Государство обязано обеспечить ее базовые издержки: содержание здания, оплату труда персонала, расходы на лекарства, чтобы граждане могли получить необходимую помощь
Морально и технически устаревшая техническая база	Качество оказываемых медуслуг зависит от тех инструментов, которые использует врач. Диагностическое и лабораторное оборудование, а также компьютеры и станции лаборантов могут не соответствовать современным требованиям, что влияет на скорость и эффективность оказываемой медпомощи. Кроме эффективного финансирования проблему может решить повышение компьютерной грамотности персонала медучреждения [13]
Неэффективная система «Обязательного медицинского страхования» (ОМС)	1. Взносы за значительную часть экономически активного населения России регрессивны (не пропорциональны доходам) или не платятся совсем, но при этом «безбилетников» нельзя лишить медицинских гарантий. Из-за налоговых льгот система ОМС может ежегодно недополучать около 0,5 трлн руб. по взносам за работающее население даже с учетом компенсирующего эти льготы межбюджетного трансферта [8] (табл. 3). 2. Система ОМС, работающая по принципу оплаты учреждения «за пролеченного больного», привела к разрушению медицины в малых городах и сельской местности По данным Всероссийского союза страховщиков, в 2022 г. качество и доступность медицины по ОМС ухудшились, а количество жалоб от застрахованных по этим пунктам увеличилось на 14% [3]

Из табл. 1 и 2 видно, что недостаток и неэффективное планирование финансирования остро сказывается на оказании более качественных медслуг населению.

Новым вызовом для здравоохранения и страны в целом стали санкции 2022-2023 гг., из-за которых наблюдается рост цен на лекарства и медоборудование иностранного и российского производства. Соответственно, государству необходимо больше финансовых ресурсов для поддержания качества медицины на прежнем уровне.

Также к социокультурным особенностям части россиян, мешающим повышению уровня здравоохранения в стране, относятся: 1) низкий уровень осведомлённости населения о базовых принципах гигиены и борьбы с эпидемиями; 2) фокусировка на лечении, а не на ранней диагностике и профилактике. Многие люди обращаются за помощью специалистов, когда симптомы болезни становятся уже значительно мешающими нормальной жизнедеятельности человека, игнорируя их первые проявления.

Анализ основных проблем российской системы здравоохранения позволяет предложить их решение: если с организационными особенностями можно справиться достаточно легко, то привлечение дополнительных финансов для здравоохранения и модернизация системы бюджетирования оказывается более сложной и комплексной задачей. Так, например, авторитетный специалист по теневой экономике, профессор Университета Висконсин-Мэдисон Эдгар Файге предложил решить проблему «безбилетников» в системе ОМС, которая в настоящее время является одним из основных источников денежных средств в бюджет здравоохранения, заменой всей налоговой системы (в том числе взносы на социальное медстрахование) одним универсальным (обязательным для всех юридических и физических лиц) налогом на безналичные платежные транзакции - Automated Payment Transaction tax (APT tax) [8].

В медицине центральное место занимает человек – потребитель медслуг и именно вокруг него должна выстраиваться вся система здравоохранения. Пока реформы здравоохранения в России будут ориентированы преимущественно на изменение системы финансирования медучреждений, фокусирование на пациенте будет недостижимо.

Рассмотрим систему частного здравоохранения в России, как источник дополнительных денежных средств для финансирования и развития российской медицины.

Частная медицина в России

Обратимся к истории становления системы здравоохранения в России, представленной в виде периодов в табл. 3.

Несмотря на стремление государства предоставлять бесплатную медпомощь всем жителям страны, частная практика продолжала своё существование, как альтернатива и помощь госсектору.

Видно, что стремление в СССР сделать медицину полностью бесплатной для населения страны не увенчалось успехом в первую очередь из-за финансовых трудностей. Государству с существующими в разные периоды системами финансирования оказалось затруднительно оказывать медпомощь на должном уровне и в нужном объёме без поддержки частно практикующих врачей.

Помимо финансовых особенностей становления системы здравоохранения, граждане во все времена обращались к частным врачам даже при наличии бесплатной государственной медицины [15].

Во-первых, люди боятся доверять своё здоровье неизвестным и непроверенным врачам. Поэтому население обращается за помощью к родственнику, соседу или другу с медицинским образованием, как раньше обращались к знахарю в деревне, где все друг друга знали.

Во-вторых, качество и ценность получаемой услуги в платных медучреждениях выше. Частная медицинская организация стремится оказать услугу на должном уровне, чтобы в полной мере удовлетворить потребности клиента вне зависимости от тяжести заболевания и содержания услуги [10]. Для пациента в таком случае очевидна ценность получаемой медуслуги, которую он выбрал и оплатил самостоятельно. Каждый участник процесса несёт персональную ответственность за результат. К сожалению, в государственных поликлиниках и больницах медперсонал не мотивирован на личное вовлечение в заботу о пациенте, что связано с высокой нагрузкой из-за организационных недостатков российской системы здравоохранения [1]. Также, государственные медучреждения существуют за счёт потока «больных» пациентов и не нацелены на поддержание здоровья населения.

В-третьих, пациент-ориентированность – главное конкурентное преимущество коммерческих медцентров, обеспечиваемое в том числе эффективным маркетингом [14]. Они непрерывно развиваются, совершенствуют качество услуг, осваивают новые технологии, разрабатывают различные

Таблица 3

Периоды становления системы здравоохранения в России [12]

Период	Описание
1754-1917	Медпомощь оказывается на платной основе. Формируется законодательная база, регулирующая деятельность медучреждений и порядок их финансирования, появляются аптеки. Оплата осуществлялась в соответствии с сословием, к которому принадлежал человек, для которых предусматривались разные тарифы. Оплата за малоимущих граждан (нижние канцелярские чиновники, крестьяне, жёны солдат и матросов и др.) возлагалась на мещанские общества и ведомства. Укрепился престиж профессии медработника.
1917-1991	Советское правительство формирует систему оказания бесплатной медпомощи гражданам. Развивается социальное страхование трудящихся, предоставление лекарств в медучреждениях. Частная медицинская практика в СССР не была запрещена, но не была популярна.
1921-1928	Период НЭПа, когда частная медицинская практика на законодательном уровне была широко распространена и происходила перестройка системы здравоохранения. Недостаток бюджетных средств привел к закрытию ряда учреждений и введению платы за лечение, было возрождено медстрахование, что противоречило централизованному принципу организации здравоохранения.
1991 г. – по настоящее время	Период законодательного оформления платных медицинских услуг. Медицинские услуги предоставляются бесплатно всем гражданам Российской Федерации в соответствии с ОМС, платные медицинские услуги – в частных и государственных учреждениях здравоохранения. Развиваются фонды страхования (например, добровольное медицинское страхование (ДМС)).

© РБК ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКОВ



Рис. 3. Динамика объема рынка платных медицинских услуг в России, 2007-2022 гг., млрд руб. в текущих ценах, % отношения к предыдущему году [9]

клиентские программы для удобства пациента и делают это быстро. Рыночная конкуренция каждый день мотивирует частные медцентры становиться эффективнее.

Рынок платных медуслуг активно рос и развивался, хотя и претерпевал определенный спад в 2009 и 2020 гг. В настоящее время, хотя частная медицина испытывает трудности в связи с высокой инфляцией и санкциями, она продолжает развиваться (рис. 3).

Рост платных медуслуг и недостаток финансирования бесплатной медицины активировало коммерциализацию госсектора отрасли. В существующих условиях пациент делает выбор в пользу качественного сервиса, ведь наличие или отсутствие платы, как конкурентное преимущество, больше не имеет значения.

Ценовой конкуренции между государственной и частной медициной не должно существовать: когда врач одновременно является и производителем, и продавцом услуг в центре внимания оказывается только финансовая составляющая, а не здоровье пациента.

Однако необходимо различать бизнес и социальное предпринимательство: главной целью последнего является именно помощь обществу, а не получение прибыли. Частная медицина характеризуется большими денежными вложениями, ресурсоёмкостью, повышенным риском и длительным сроком окупаемости (около 5-7 лет). Несмотря на эти трудности инвесторы и бизнесмены выбирают сферу здравоохранения из-за социальной значимости предоставления медуслуг [2].

Формы и преимущества государственно-частного партнёрства.

Государственно-частное партнёрство (ГЧП): 1) в широком смысле – это совокупность форм взаимодействия государства и частного предпринимательства с целью совместного решения общественно-важных задач на взаимовыгодных условиях; 2) эффективное решение финансовых проблем российского здравоохранения и выгодное сотрудничество с целью повышения качества и доступности оказываемой медпомощи населению.

Главным преимуществом ГЧП является обоюдное привлечение инвестиций. Не только государство нуждается в дополнительном финансировании здравоохранения, но и частные предприниматели сталкиваются со сложностями. Геополитические события 2022-2023 гг. привели к возник-

новению санкционных ограничений, усложнению международных логистических цепочек, повышению цен на иностранные товары и расходы отечественного бизнеса в целом.

Дополнительным преимуществом ГЧП для частных инвесторов является получение льгот для осуществления своей предпринимательской деятельности и повышение доступности товаров и услуг на специальных условиях (взаимодействие частного и государственного секторов здравоохранения может быть представлено в виде определённых действий и условий, представленных в табл. 4).

В России существуют следующие основные формы ГЧП в здравоохранении: 1) аренда (безвозмездное пользование) с инвестиционными обязательствами; 2) инвестиционный договор (соглашение); 3) контракт жизненного цикла или долгосрочный государственный/муниципальный контракт с инвестиционной составляющей (№ 44-ФЗ); 4) концессионное соглашение (№ 115-ФЗ); 5) корпоративная форма партнёрства (совместное юрлицо); 6) соглашение о: а) ГЧП или муниципально-частном партнёрстве (224-ФЗ или региональное законодательство), б) сотрудничестве (взаимодействии) [4].

Ещё одним инструментом, преимущественно для иностранных компаний-производителей, является локализация производства в России. Создание производственной площадки с медоборудованием в России предоставляет много преимуществ: 1) отсутствие налога на ввозимые детали для производства; 2) устранение логистических трудностей по доставке готового оборудования клиенту; 3) выигрышное положение оборудования под знаком «Сделано в России» при участии в тендерах на закупку.

Рекомендации

Для повышения эффективности системы здравоохранения в России необходимо:

1) чтобы: а) все участники здравоохранения (государственные, муниципальные и частные учреждения) подчинялись единым правилам Минздрава РФ, б) денежные средства бюджета здравоохранения рационально распределялись между всеми группами пациентов. Таким образом, доступ к новому высокотехнологичному оборудованию и качественной медпомощи будет как у пациентов «первичного звена», так и у пациентов с сосудистыми или онкологическими заболеваниями;

Таблица 4

Условия взаимодействия государственного и частного секторов здравоохранения в России

Действия со стороны государства	Действия со стороны частных предпринимателей в здравоохранении
Принятие законодательных мер, предусматривающих льготы по аренде государственной и муниципальной недвижимости для социально значимых субъектов	Предоставление эффективных инвестиций в бюджет здравоохранения со стороны отечественных и иностранных инвесторов
Предоставление бюджетных инвестиций и кредитов социальным предпринимателям в соответствии со ст.ст. 80 и 93.2 Бюджетного кодекса РФ	Заключение договоров с бюджетно-страховыми организациями по оказанию бесплатной медпомощи застрахованным (ДМС) [5]
Разработка программ господдержки в виде бюджетного субсидирования, установления льгот по налогу на имущество и административную поддержку лизинга медоборудования	Участие в программах госгарантий на редкие/ специфичные виды медуслуг, которые государство не может предоставить в полном объеме
Предоставление налоговых каникул новым частным медорганизациям по уплате налога на прибыль и имущество	Создание медучреждений со смешанной формой собственности, где доля прибыли и финансирования распределена между частным собственником и государством
	Заключение договора с Фондом ОМС о предоставлении определённых услуг пациентам на бесплатной основе

2) эффективное нормирование и регулирование цен на лекарственные препараты, медицинскую технику и услуги для всех участников системы здравоохранения с предоставлением равных условий;

3) базовый оклад медработников должен быть единым для всех регионов России, чтобы нивелировать отток квалифицированных кадров из отдалённых областей в крупные региональные центры;

4) развитие программ ГЧП в здравоохранении.

Выводы

1. Проблемы российского здравоохранения, которые существовали долгое время – дефицит кадров, низкая оплата труда, недостаток финансирования, неэффективная система управления, – усугубились после пандемии и дополнились новыми рисками, в частности, ростом стоимости лекарств и расходных материалов, в связи с геополитиче-

скими событиями в мире. При этом естественная нагрузка на систему здравоохранения не снижается. Например, у тех, кто перенес коронавирусную болезнь, чаще возникают сахарный диабет, инфаркты и инсульты. Соответственно, потребность в высококвалифицированных медицинских кадрах, современных лекарствах и расходных материалах растёт.

2. Опыт европейских стран доказал, что развитие частного сектора здравоохранения положительно влияет на модернизацию и совершенствование всей системы здравоохранения, оказывая поддержку в улучшении национального качества здравоохранения. Главным условием эффективного ГЧП в здравоохранении является взаимная помощь и сотрудничество в решении социально значимых задач по охране здоровья, а не конкуренция.

Литература

1. Великороссов В.В., Полтарыхин А.Л., Филин С.А., Акулинин Ф.В., Кукушкин С.Н. Системы мотивации профессиональной деятельности персонала // Экономика и управление: проблемы, решения. 2023. Т. 5. № 2 (134). С. 124-140. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2023.02.05.015
2. Лебедев А., Гончарова М. Частная медицина - неотъемлемая часть российского здравоохранения // Медицинский вестник. 2011. № 29 (570). С. 25-31.
3. Медицинские услуги в России (zdrav.expert). URL: <https://zdrav.expert/index.php>
4. Отчёт компании BusinessStat "Анализ рынка медицинских услуг в России в 2018-2022 гг, Прогноз на 2023-2027 гг. в условиях санкций". URL: https://businesstat.ru/images/demo/medicine_russia_demo_businesstat.pdf?ysclid=lh66s00s67239404146
5. Отчёт о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2021 году. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. 31.05.2022 г. протокол № 1 вопрос I. URL: <https://www.ffoms.gov.ru/system-oms/about-fund/fund-activities/>
6. О расходах бюджетов бюджетной системы РФ (федеральный бюджет, бюджет ФОМС и консолидированные бюджеты субъектов РФ) по разделу "Здравоохранение" на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов. ВШОУЗ. октябрь 2021. URL: <https://www.vshouz.ru/news/vshouz/43848/>
7. Полтарыхин А.Л., Окунькова Е.А., Нурашева К.К., Якушев А.Ж., Филин Ю.С. Управление кадровым потенциалом и его оценка в системе производительности труда в государственной гражданской службе // Экономика и управление: проблемы, решения. 2023. Т. 1. № 2. С. 191-200. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2023.02.01.020
8. «Проблема безбилетника» в системе ОМС. Медвестник (medvestnik.ru). URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Problema-bezbiletnika-v-sisteme-OMS.html>
9. РБК исследования рынков. URL: <https://marketing.rbc.ru/articles/13627/>
10. Соболева М.В. Историческое развитие института платных медицинских услуг в России в XVIII-XXI веках // Историко-правовые проблемы: новый ракурс. 2022. № 1. С. 1-13.
11. Тарасова Т.В. Проблемы системы здравоохранения в России // Молодой ученый. 2022. № 1 (396). С. 41-43.
12. Улумбекова Г. Как санкции скажутся на медицине: 7 вопросов эксперту по здравоохранению // Тинькофф журнал. 06.04.2022. URL: <https://journal.tinkoff.ru/list/sanctions-medicine/?ysclid=ljx0hxxhgpe978133468>
13. Филина Ю.С. Совершенствование систем управления персоналом в зарубежных компаниях // Экономика и управление: проблемы, решения. 2023. Т. 1. № 1. С. 193-215. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2023.01.01.019
14. Филин С.А., Можаров Р.С., Генкин Е.В. Внутренний и внешний маркетинг взаимоотношений в медицинских организациях // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2021. Т. 17. № 6 (399). С. 1052-1080.
15. Филин С.А. Формирование европейских систем здравоохранения и ветеринарии в Монголии в XIX-XX веках // История медицины. 2017. Том 4. № 1. С. 52-61.
16. The Legatum Institute Foundation, «The 2023 Legatum Prosperity Index» sixteenth edition, February 2023. URL: [The_2023_Legatum_Prosperty_Index_report.pdf](https://www.legatum.com/legatum-prosperity-index-report-2023)
17. The Legatum Prosperity Index Ranking. URL: [Rankings: Legatum Prosperity Index 2023.](https://www.legatum.com/legatum-prosperity-index-ranking-2023)

Контакты авторов:

Колесникова И.М.

e-mail: ir.max.kolesnikova@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 3 0 0 6

>