

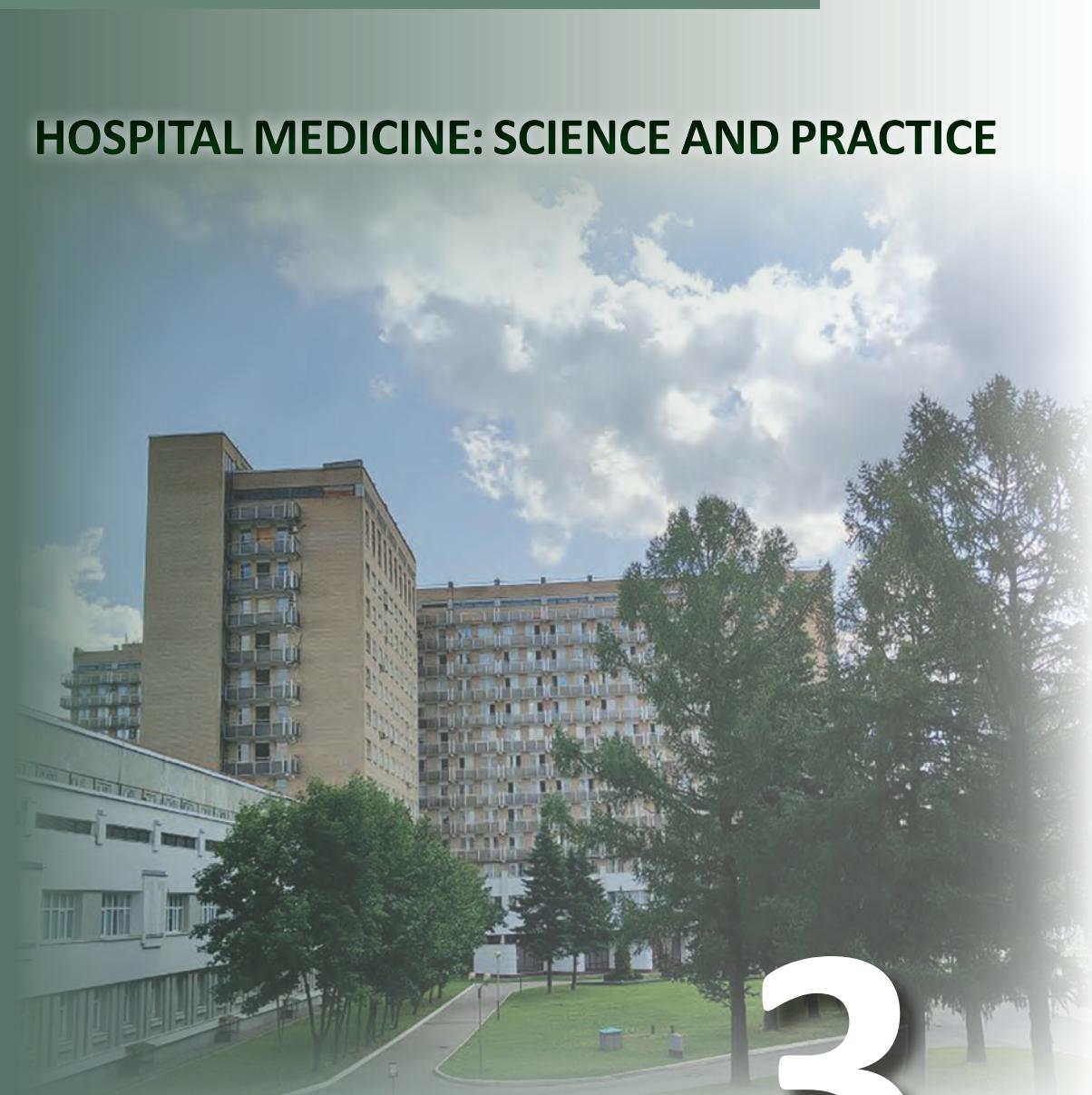


ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА наука и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2024

Том 7 № 3



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 № 1022 от 20.02.2024 г.

Подписной индекс: 81094
Свободная цена

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

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

Заместитель главного редактора:
д.м.н., проф. Алекснович А.В.

Технический редактор:
Савельева З.А.
e-mail: jurnal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано
в Типографии "Полиграфов",
сайт: www.poligrafov.ru,
т. +7 (499) 113-10-00,
Подписано в печать 22.04.2024 г.
Печать с оригинала автора
Заказ № 76-04.24. Тираж 1000 экз.
Формат 60x90/8
Бумага мелованная 115 г/м²
Объем 9 печ. л.
Вышел в свет 06.05.2024 г.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит 6 раз в год

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

Минобороны России

Основан в 2018 г.

Том 7 • №3 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР д.м.н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшев 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. Карапдин 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. Овчинников Ю.В.,
д.м.н. Ойнаткинова 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. Яменков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jurnal_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. З ЦВКГ им. А.А. Вишневского, 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 № 1022 от 20.02.2024.

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: jurnal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in Polygraph Printing House
сайт: www.poligrafov.ru,
т. +7 (499) 113-10-00,
Signed in print 22.04.2024
Print from the original author
Order № 76-04.24. Edition 1000 copies.
Format 60x90/8
Coated paper 115 g/m²
Volume 9 of the furnace. I
Published in 06.05.2024

GOSPITALNAYA MEDICINA

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. 7 • №3 • 2024

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, 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 Sitenkov 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 Shlyafev 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: jurnal_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, Noviy village, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. 1

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

Холбобозода Р.Ф., Костин А.А., Кочетов А.Г., Толкачёв А.О., Крашенинников А.А., Каприн А.Д.	
ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА5
Владимирова Е.С., Черноусов Ф.А., Титова Г.П., Белозеров Г.Е., Попова И.Е., Рыбалко Н.В.	
ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ – ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ15
Тарасенко Г.Н., Кукушкина С.В., Тарасенко Ю.Г., Шабельская В.В.	
РИНОФИМА НА СТЫКЕ ПРОФЕССИЙ: ДЕРМАТОЛОГИИ, КОСМЕТОЛОГИИ, ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ24
Комаров Р.Н., Долганов А.А., Плечев В.В., Третьяков Е.Г., Ягудин Т.А.	
МИНИЛАПАРОТОМНЫЙ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЙ ДОСТУПЫ В ХИРУРГИИ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ29
Шамес А.Б., Белякин С.А., Балабанов А.С.	
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)33
Сабиров Д.Р., Умаров Б.Я., Юсупова О.Ж.	
Т-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ CAR-T РЕЦЕПТОРОВ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)37
Ахиев М.И., Китаев В.М., Бадуров Б.Ш.	
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕДИАСТИНИТА ПРИ РАНЕНИЯХ СРЕДОСТЕНИЯ44
Нарольская Д.П., Кобрянова И.В., Зеленина Н.В., Юсупов В.В.	
ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ53

Профилактическая медицина

Демьянков К.Б., Головинова В.Ю., Земляков С.В.	
ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЛОРУССКОЙ СТРАТЕГИЧЕСКОЙ НАСТУПАТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ «БАГРАТИОН»59
Снегирева Т.Г., Барулина В.А., Косцова Н.Г.	
КОРПОРАТИВНАЯ КУЛЬТУРА КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ67

CONTENTS

Clinical medicine

Kholbobozena R.F., Kostin A.A., Kochetov A.G., Tolkachev A.O., Krasheninnikov A.A., Kaprin A.D.

DYNAMICS OF HORMONAL DISTURBANCES IN THE TREATMENT
OF TESTICULAR NEOPLASMS5

Vladimirova E.S., Chernousov F.A., Titova G.P., Belozerov G.E., Popova I.E., Rybalko N.V.

EXUDATIVE PERICARDITIS - ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT15

Tarasenko G.N., Kukushkina S.V., Tarasenko J.G., Shabelskaya V.V.

RHINOPHYMA AT THE JUNCTION OF PROFESSIONS: DERMATOLOGY,
COSMETOLOGY, PLASTIC SURGERY24

Komarov R.N., Dolganov A.A., Plechev V.V., Tretyakov E.G., Yagudin T.A.

MINILAPAROTOMIC AND ROBOT-ASSISTED APPROACHES IN
ABDOMINAL AORTIC SURGERY29

Shames A.B., Belyakin S.A., Balabanov A.S.

LESIONS OF THE HEART AND BLOOD VESSELS IN DISEASES
OF THE DIGESTIVE TRACT (LITERATURE REVIEW)33

Sabirov D.R., Umarov B.Ya., Yusupova O.J.

T-CELL THERAPY USING CAR-T RECEPTORS.
(LITERATURE REVIEW)37

Akhiev M.I., Kitaev V.M., Badurov B.Sh.

X-RAY DIAGNOSIS OF MEDIASTINITIS IN MEDIASTINAL INJURY44

Narolskaya D.P., Kobryanova I.V., Zelenina N.V., Yusupov V.V.

FEATURES OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION
OF MILITARY PERSONNEL AT THE HOSPITAL STAGE53

Preventive medicine

Demyankov K.B., Golovinova V.Yu., Zemlyakov S.V.

ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPORT FOR THE BELARUSIAN STRATEGIC OFFENSIVE
OPERATION BAGRATION59

Snegireva T.G., Barulina V.A., Kostsova N.G.

CORPORATE CULTURE AS A CHANGE MANAGEMENT TOOL67

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 616-006.681-085:616.43

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.37.37.011

© Коллектив авторов, 2024

Холбобозода Р.Ф.¹, Костин А.А.¹, Кочетов А.Г.^{4,5}, Толкачёв А.О.³, Крашенинников А.А.³, Каприн А.Д.^{2,3}

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

³ МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий - Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России

⁵ ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет»

Аннотация. Новообразования яичка (НЯ) представляют собой одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний среди молодых мужчин. Данное исследование фокусируется на анализе динамики гормональных изменений, происходящих в гипофизарно-гонадной системе у пациентов, подвергшихся лечению НЯ. В рамках исследования были проанализированы данные 80 пациентов, на основе которых были выявлены значительные изменения гормонального статуса. Отмечено, что до начала лечебных процедур у большинства пациентов наблюдалась повышенные уровни бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ) и эстрадиола (E2), в то время как в процессе терапии наблюдалось увеличение концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также снижение уровней бета-ХГЧ, тестостерона и эстрадиола. Эти изменения были особенно выражены у пациентов, прошедших химиотерапию. После завершения лечения наблюдается сохранение повышенных значений гонадотропных гормонов и частичное восстановление уровней половых гормонов, однако исходные значения не были достигнуты. Настоящее исследование подчеркивает необходимость внимательного мониторинга гормонального статуса пациентов в течение всего периода лечения и после его завершения для минимизации побочных эффектов и снижения долгосрочных рисков для здоровья.

Ключевые слова: яичко, новообразования, лечение, химиотерапия, гормональный фон.

Kholbobozioda R.F.¹, Kostin A.A.¹, Kochetov A.G.^{4,5}, Tolkachev A.O.³, Krasheninnikov A.A.³, Kaprin A.D.^{2,3}

DYNAMICS OF HORMONAL DISTURBANCES IN THE TREATMENT OF TESTICULAR NEOPLASMS

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

³ National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russia

⁴ National Medical Research Center of High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Abstract. Testicular neoplasms are among the most common oncological diseases found in young men. This study focuses on analyzing the dynamics of hormonal changes occurring in the pituitary-gonadal system in patients who have undergone treatment for TN. Data from 80 patients were analyzed, revealing significant changes in hormonal status. It was noted that prior to the commencement of treatment procedures, the majority of patients exhibited elevated levels of beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) and estradiol (E2), while during therapy, there was an increase in concentrations of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), along with a decrease in levels of β -hCG, testosterone, and estradiol. These changes were particularly pronounced in patients who underwent chemotherapy. Following the completion of treatment, elevated levels of gonadotrophic hormones persisted, and there was a partial recovery of sex hormone levels, however, initial values were not achieved. This study underscores the necessity of careful monitoring of patients' hormonal status throughout the treatment period and thereafter, to minimize side effects and reduce long-term health risks.

Keywords: testis, neoplasms, treatment, chemotherapy, hormonal profile.

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования яичка (НЯ) представляют собой существенную клиническую проблему, проявляющуюся в основном у молодых мужчин. Эти опухоли характеризуются наличием пальпируемой массы в яичке, с возможным распространением в срединные структуры тела. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР, 2020), распространность НЯ достигает 74 458 случаев ежегодно во всем мире [8]. В Российской Федерации, в 2021 году, было зафиксировано 1433 случая данной патологии, с наибольшей частотой встречаемости в возрастной группе 15-49 лет, причем пик приходится на возрастную категорию 30-34 года [1].

Современные подходы к лечению, включающие хирургические вмешательства в сочетании с химиотерапией на основе цисплатина, обеспечивают высокие показатели 5-летней общей выживаемости, достигающие 95,0%, и до 99,2% для локализованных стадий заболевания [8]. Однако, по данным литературы, эти методы лечения могут способствовать развитию дефицита тестостерона (ДТ) [6, 14, 21]. Орхицулиэктомия (ОФЭ), проводимая в рамках лечения, приводит к уменьшению количества клеток Лейдига, что, в свою очередь, может повлечь за собой снижение способности оставшегося яичка поддерживать нормальный уровень тестостерона (Т) в крови. В долгосрочной перспективе это может привести к развитию первичного гипогонадизма и связанных с ним заболеваний [7, 9, 13, 17].

Важность мониторинга гормонального статуса у пациентов, проходящих лечение НЯ, невозможно переоценить. Осознание и понимание гормональных изменений, происходящих в ходе и после лечения, необходимы для адекватного управления побочными эффектами и предотвращения долгосрочных рисков для здоровья.

Таким образом, цель настоящего исследования состоит в оценке динамики изменений в гипофизарно-гонадной системе у мужчин, прошедших лечение от НЯ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование были включены 80 пациентов с опухолевыми новообразованиями яичка, которые проходили лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с сентября 2021 по декабрь 2023 года.

Средний возраст пациентов составил 33 года (28-42). Лиц молодого возраста (18-44 лет) составили 80% (64) пациентов. Индекс массы тела в среднем составил 26 кг/м² (25-26). Крипторхизм с последующим низведением яичка в анамнезе наблюдался у 20 (25%) пациентов. Среди пациентов активных курильщиков составляли 70% (56) пациентов.

Клиническая стадия ЗНО яичка распределялась следующим образом: 36 (45%) пациентов на стадии IA и IB, 21 (26,2%) пациентов на стадии IS, и 9 (11,2%) пациентов на более поздних стадиях (IIIA, IIIB, IIIC). ОФЭ выполнялась в 43 (53,8%) случаев справа, в 32 (40%) - слева и в 5 (6,2%) - двусторонне.

Гистологический тип новообразований варьировался, преобладали типичная семинома (34; 42,5%) и несеминомные опухоли (34; 42,5%).

В рамках адъювантного лечения, с учетом распространенности и гистологического типа опухоли, была проведена химиотерапия (ХТ), включающая применение карбоплатина у 13 (16,2%) пациентов, ВЕР у 37 (46,2%) пациентов и R-CHOP у 4 (5%) пациентов. Характеристика клинических данных представлена в табл. 1.

Процедуры исследования проводились в четырех контрольных точках:

- I непосредственно перед ОФЭ
- II на 4-7 сутки после ОФЭ
- III по завершении ПХТ
- IV через 3-6 месяцев после завершения лечения

В рамках гормонального анализа, в контрольных точках, проводился забор крови у пациентов для определения уровней гонадотропных гормонов (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ)) и стероидных гормонов (общий тестостерон (Т), эстрадиол (Е2), а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)). Процедура выполнялась натощак, в утренние часы (между 8 и 10 часами). Анализы уровней гормонов в сыворотке крови осуществлялись с использованием оборудования Beckman Coulter UniCel DxI 800 и Immulite 2000XPi. Нормальные значения гормонов представлены в табл. 2.

Пороговое значение общего тестостерона в сыворотке крови, разграничивающее норму и потенциальный дефицит тестостерона (ДТ), было установлено на уровне 8 нмоль/л.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики пациентов

Показатели	$M \pm SD / Me / Абс.$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$ / %
Возраст, Ме (лет)	33,00	27,75 - 42,00
Молодой (18-44), <i>n</i> , %	64	80,0
Средний (45-59), <i>n</i> , %	13	16,2
Пожилой (60-74), <i>n</i> , %	3	3,8
Индекс массы тела, $M \pm SD$ (кг/м²)	26 ± 4	25 - 26
Нормальная масса тела, <i>n</i> , %	36	45,0
Избыточная масса тела, <i>n</i> , %	37	46,2
Ожирение I степени, <i>n</i> , %	5	6,2
Ожирение II степени, <i>n</i> , %	2	2,5
Крипторхизм в анамнезе		
Наличие, <i>n</i> , %	20	25,0
Отсутствие, <i>n</i> , %	60	75,0
Курение		
Наличие, <i>n</i> , %	56	70,0
Отсутствие, <i>n</i> , %	24	30,0
Клиническая стадия		
IA, IB	36	45,0
IS	21	26,2
IIA, IIB, IIC	2	2,5
IIIA, IIIB, IIIC	9	11,2
Онкомаркеры		
АФП (МЕ/мл)	4,29	2,06 - 40,40
бета-ХГЧ (мЕД/мл)	3,40	1,25 - 10,90
ЛДГ (Ед/л)	198,00	175,00 - 277,50
Орхифуникулэктомия		
Правосторонняя	43	53,8
Левосторонняя	32	40,0
Двусторонняя	5	6,2
Химиотерапия		
Карбоплатин (AUC7)	13	16,2
ВЕР	37	46,2
R-CHOP	4	5,0
Гистологический тип		
Типичная семинома	34	42,5
Несеминомные опухоли	34	42,5
– Эмбриональная карцинома	16	20
– Тератома	11	13,75
– Опухоль желточного мешка	7	8,75
Лейдигома	5	6,2
В-крупноклеточная лимфома	4	5,0
Доброкачественные образования	3	3,8
Размер опухоли, $M \pm SD$ (см)	4,23 ± 2,45	3,68 - 4,77
Объем пораженного яичка, Ме (см³)	32,60	19,00 - 69,00
Объем здорового яичка, Ме (см)	15,50	11,79 - 19,60

Примечание: АФП: альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ: бета-субъединица хорионического гонадотропина человека, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ВЕР: Блеомицин — (B)leomycin, Этопозид — (E)toposide, Цисплатин — (P)latinol, R-CHOP: Доксорубицин — (H)ydroxydaunorubicin, Винкристин — (O)ncovin, Этопозид — (E)toposide, Преднизолон — (P)rednisolone.

Таблица 2

Референсные значения гормонов по данным ISA, EAU, AUA для мужчин в возрасте от 18 лет

Показатель	Референсные значения	Ед. изм.
ЛГ	1,24-7,8	мЕд/мл
ФСГ	1,42-11,2	мМЕд/мл
ПРЛ	74-339,2	мЕд/л
Т общий	12,1-28,29	нмоль/л
Е2	8-182	пмоль/л
ГСПГ	10-57	нмоль/л

При уровне тестостерона от 8 до 12 нмоль/л дополнительно оценивали уровень ГСПГ, и использовали уравнение A. Vermeulen (1) для расчета свободного Т, где нижняя граница нормы свободного тестостерона принята 0,225 нмоль/л.

$$FT \left(\frac{mol}{L} \right) = -b + \frac{\sqrt{b^2 + 4a[T]}}{2a} \quad (1)$$

Где:

$$a = k_{at} + k_t + (k_{at} \times k_t)([ГСПГ] + [Альбумин] - [T])$$

$$b = 1 + k_t[ГСПГ] + k_{at}[Альбумин] - (k_{at} + k_t)[T]$$

Где:

K и K₂ — константы ассоциации связывания тестостерона с ГСПГ (10 x 10 л/моль) и альбумином (3,6 x 104 л/моль), соответственно.

[T] = общая концентрация тестостерона (нмоль/л).

[SHBG] = глобулин, связывающие половые гормоны (нмоль/л).

[Альбумин] = концентрация альбумина (мг/дл).

FT — конвертируется в пг/мл путем умножения результата на 2,88 x 10-13, а затем умножения на 1,6.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и Microsoft Office Excel 2019.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нор-

мального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многочленных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Статистически значимыми различия считали при уровне p ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На I этапе исследования, до начала лечения, в анализ было включено 80 пациентов. Следует отметить, что пять пациентов, прошедших двустороннюю орхиопексию (ОФЭ), были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, на II этапе исследования количество пациентов сократилось до 75. На третьем этапе исследования в анализ было включено 54 пациента, которым про-

водилась химиотерапия (ХТ). На IV этапе исследования количество пациентов составило 71 в связи с отсутствием результатов гормональных исследований у некоторых из них.

Значение гормонов до начала активного лечения

В результате проведенного анализа общей когорты пациентов, отмечались изменение значения гонадотропных гормонов. Высокие значение ЛГ и ФСГ наблюдались у 9 (11,25%) и 11 (13,7%) пациентов, соответственно. Тогда как низкие значения ЛГ и ФСГ у 27 (33,7%) и 22 (27,5%) пациентов, соответственно. У большинства пациентов (59; 80,8%) уровень ПРЛ в крови был нормальным, причем значения выше референсного диапазона были лишь у 14 (19,2%) пациентов.

Уровень общего Т ниже 8 нмоль/л присутствовала у 6 (8%) пациентов, между 8 и 12 нмоль/л у 18 (22,5%) пациентов и выше 12,1 нмоль/л у 56 (70%) пациентов. При анализе концентрации расчетного свободного Т, лабораторные признаки дефицита тестостерона (ДТ) выявлены у 19 (23,8%) пациентов. Бинарная логистическая регрессия показала, что шансы ДТ при наличии крипторхизма в анамнезе увеличивались в 3,959 раза (95% ДИ:

1,217 – 10,913, $p < 0,017$), а при увеличении показателя ИМТ на 1кг/м² в 1,159 раза (1,003 – 1,310, $p < 0,043$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1)$$

$$z = -5,385 + 0,148 \text{ХИМТ} + 1,376 \text{ХК}$$

где Р – вероятность дефицита тестостерона (ДТ), ХИМТ – индекс масса тела, ХК – крипторхизм (0 – отсутствие, 1 – наличие)

Чувствительность и специфичность модели составили 85,0% и 58,3%, соответственно.

Уровень Е2 у 15 (18,8%) и бета-ХГЧ у 30 (38%) пациентов были высокими до лечения.

В табл. 3 представлены средние значения гормонов, коррелирующие с различными видами предстоящего комплексного лечения. У пациентов с герминогенными опухолями, которым показана полихимиотерапия (ПХТ) по схеме ВЕР, исходно наблюдались статистически значимое низкие значения ЛГ ($p = 0,015$), ФСГ ($p = 0,008$) и высокое значение бета-ХГЧ ($p < 0,001$). В то время, между группами, по уровню половых гормонов статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3

Сравнительный анализ базовых уровней гормонов в зависимости от вида предстоящего лечения

Показатель	Категории, Me (Q1-Q3)				p
	I (ОФЭ)	II (ОФЭ+АУС7)	III ОФЭ+ВЕР	IV ОФЭ+R-СНОР	
ЛГ, (мЕд/мл)	2,11 (1,24 – 5,78)	3,91 (1,56 – 4,80)	0,74 (0,30 – 2,95)	6,20 (5,22 – 7,10)	0,015* $P_{III-IV} = 0,045$
ФСГ, (мМЕд/мл)	4,74 (2,90 – 9,92)	5,35 (3,09 – 6,26)	1,36 (0,32 – 4,50)	10,20 (4,53 – 16,58)	0,008* $P_{I-III} = 0,049$
ПРЛ, (мЕд/л)	177,13 (158,6 – 232,9)	219,54 (138 – 282)	234,33 (124,3 – 420)	140,78 (110,8 – 174,3)	0,301
T, (нмоль/л)	14,45 (12,41 – 18,43)	14,28 (8,6 – 16)	14,02 (11,80 – 18,67)	15,38 (12,28 – 17,78)	0,482
Tс, (нмоль/л)	0,304 (0,256 – 0,451)	0,229 (0,132 – 0,331)	0,294 (0,255 – 0,478)	0,233 (0,226 – 0,273)	0,105
E2, (пмоль/л)	97,24 (82,8 – 115,6)	73 (73 – 122,9)	119,13 (73 – 192)	82,06 (73 – 110,8)	0,084
бета-ХГЧ, (мЕД/мл)	2,00 (1,20 – 2,30)	3,10 (2,10 – 7,00)	6,00 (3,40 – 117,0)	0,70 (0,35 – 1,35)	<0,001* $P_{I-III} < 0,001$ $P_{III-IV} = 0,012$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Динамика уровня гормонов во время и после комплексного лечения

Гонадотропные гормоны: ФСГ, ЛГ

В рамках проведенного исследования анализировались концентрации гонадотропных гормонов в общей когорте пациентов. Результаты показали статистически значимое повышение концентраций данных гормонов на последующих контрольных точках: процентное соотношение пациентов с высокими значениями ЛГ увеличилось в 4 раза (с 11,8% до 50%, $p <0,001$), а ФСГ в 5 раз (с 14,7% до 72%, $p <0,001$) в период активного лечения и в течение 3-6 месяцев после завершения лечения (рис. 1 и 2).

Анализ подгрупп показал, что наибольшее увеличение уровней ЛГ и ФСГ зафиксировано у пациентов, которым проведена ОФЭ в сочетании с химиотерапией по схеме R-CHOP, по сравнению с теми, кому проведена ОФЭ с химиотерапией карбоплатином или по схеме BEP (р <0,001).

Непосредственно после ОФЭ отмечалось снижение уровня пролактина ($p <0,001$), однако эти значения оставались в нормативных пределах и возвращались к исходным значениям в течение 3-6 месяцев после комплексного лечения (рис. 3). В ходе исследования не было выявлено статистически значимого отрицательного влияния ПХТ на уровень ПРЛ ($p >0,05$) (рис. 4).

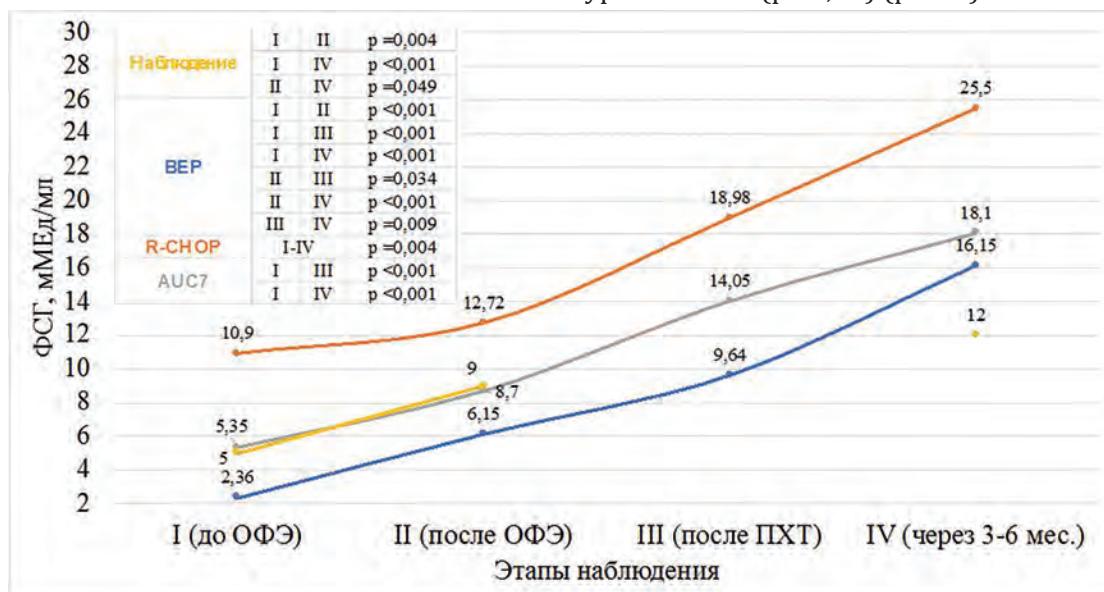


Рис. 1. Динамика уровня ФСГ на различных контрольных точках

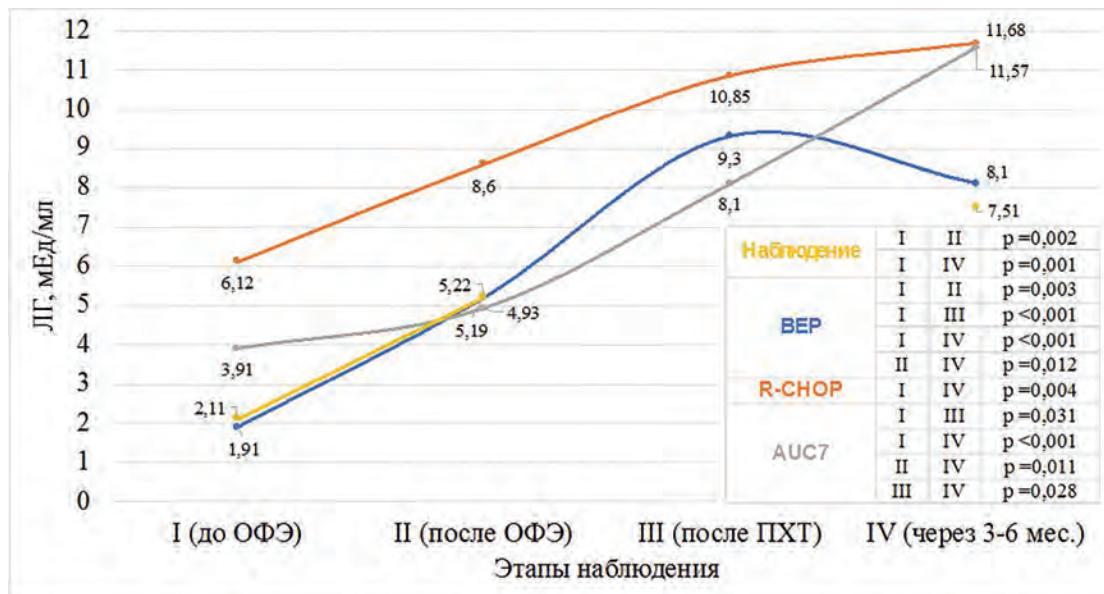


Рис. 2. Динамика уровня ЛГ на различных контрольных точках

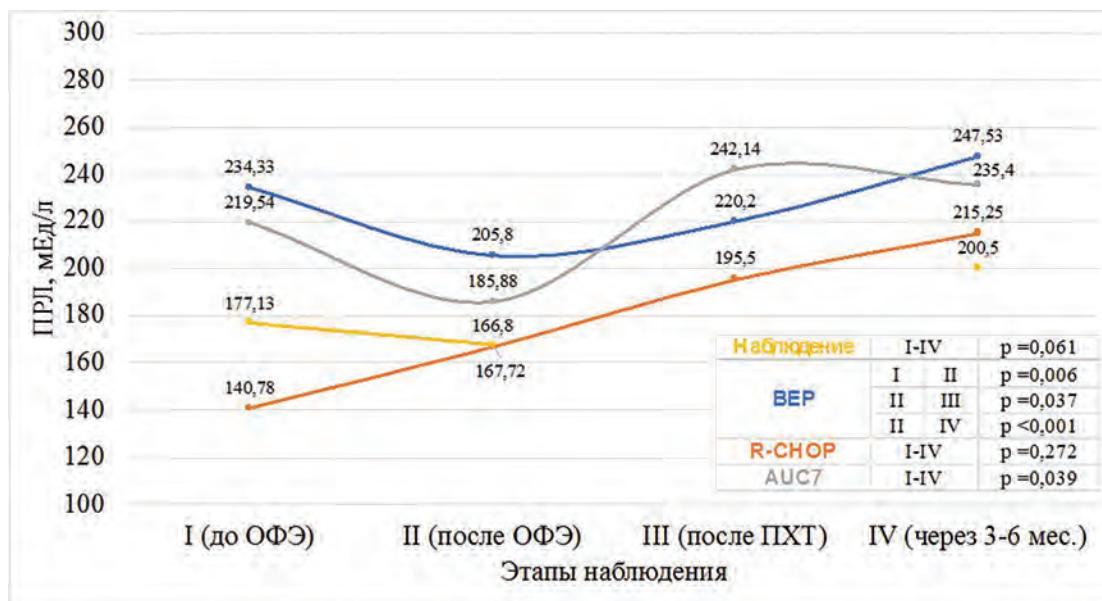


Рис. 3. Динамика уровня ПРЛ на различных контрольных точках

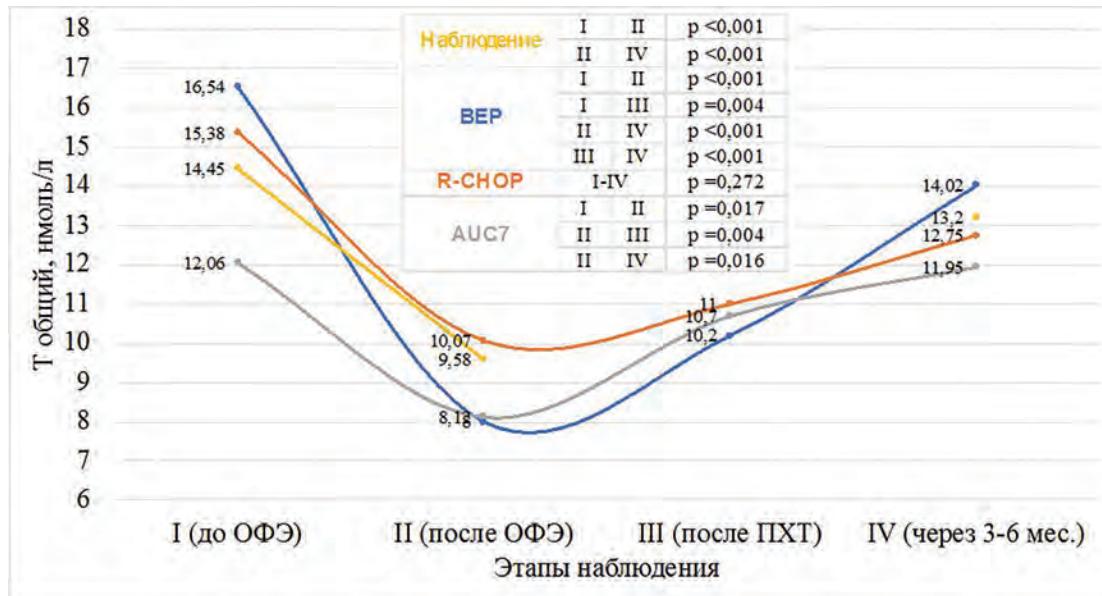


Рис. 4. Динамика уровня общего тестостерона на различных контрольных точках

Половые гормоны: общий и свободный тестостерон (T), эстрадиол (E2)

При анализе наблюдалось значительное снижение концентрации свободного и общего тестостерона непосредственно после орхиопротекторной ОФЭ ($p < 0,001$). После ПХТ наблюдалась тенденция к нормализации этих показателей, однако уровень этих гормонов оставался ниже исходных значений даже через 3-6 месяцев после лечения (рис. 4 и 5).

При дополнительном анализе подгрупп, средний уровень общего и свободного T до начала лечения был высоким в основном у пациентов с несеминомными типами опухолей. После проведения ОФЭ отмечается снижение этих показателей. Однако, в процессе последующего лечения и наблю-

дения за пациентами, зафиксировано относительно быстрое восстановление уровней T, особенно в сравнении с группами пациентов, которым проведены ОФЭ с химиотерапией карбоплатином и по схеме R-CHOP.

Клинически значимое снижение уровней T (< 8 нмоль/л) обнаружено у 7,5% (6) пациентов до ОФЭ, у 52% (39) после ОФЭ, у 20,4% (11) после ПХТ и у 1,4% (1) спустя 3-6 месяцев. С учетом расчетного свободного T, дефицит тестостерона (ДТ) на четырех последовательных точках зафиксировано у 23,7% (19), 74,7% (56), 51,9% (28) и 28,2% (20) пациентов, соответственно. ДТ был значимо выше после ОФЭ и ПХТ, чем до проведения ОФЭ и через 3-6 месяцев после лечения. Эта разница была ста-

тистически значимой ($p < 0,001$).

Важным наблюдением является тот факт, что у 15 (18,8%) пациентов с активным заболеванием наблюдались высокие концентрации E2, превышающие нормативные значения до пяти раз. В основном наблюдались у пациентов с несеминомными опухолями до лечения. В процессе и после комплексного лечения концентрации E2 нормализовались (рис. 6).

Важным аспектом исследования является наблюдение за динамикой опухолевых маркеров. У 41% (20 из 49) пациентов отмечено нормализация концентрации опухолевых маркеров после ОФЭ, что свидетельствует об эффективности лечебного воздействия.

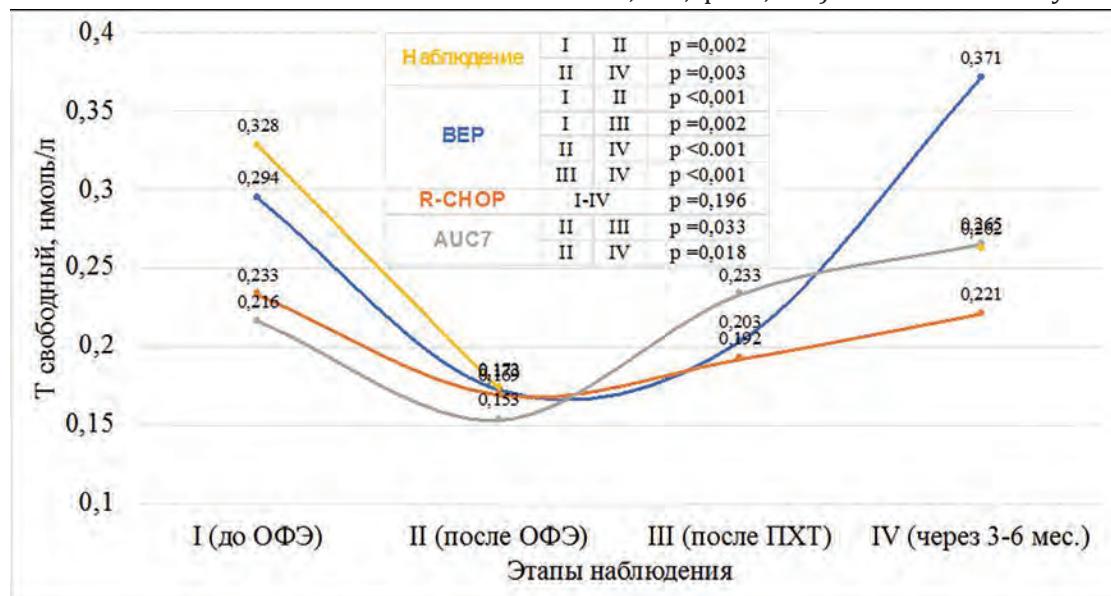


Рис. 5. Динамика уровня свободного тестостерона на различных контрольных точках

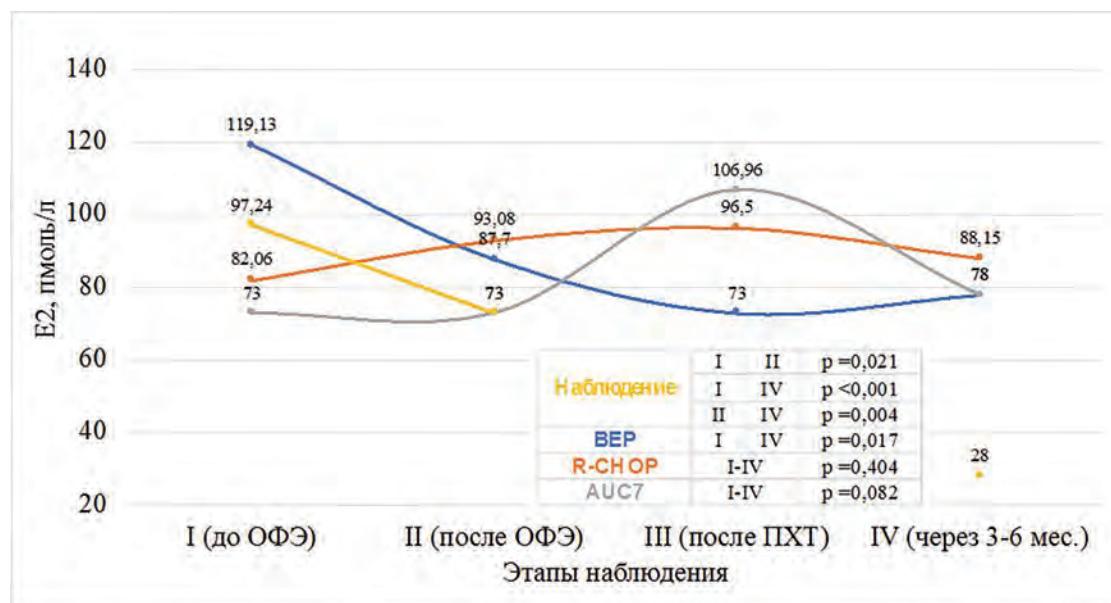


Рис. 6. Динамика уровня эстрадиола на различных контрольных точках

Корреляционный анализ

Проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи уровня гормонов до начала лечения с возрастом и ИМТ пациентов. Установлена обратная связь умеренной степени между уровнем T и ИМТ ($\rho = -0,369$; $p < 0,001$), а также между уровнем Tc и возрастом пациентов ($\rho = -0,292$; $p = 0,009$).

Также обнаружена заметная отрицательная корреляция между концентрацией бета-ХГЧ и гонадотропными гормонами (ЛГ: $\rho = -0,604$; $p = 0,001$, ФСГ: $\rho = -0,496$; $p < 0,001$) у пациентов до лечения.

В той же группе пациентов концентрация E2 демонстрировала отрицательную корреляцию с концентрациями ЛГ ($\rho = -0,459$; $p < 0,001$), ФСГ ($\rho = -0,469$; $p < 0,001$) и положительную корреляцию

с концентрациями бета-ХГЧ ($\rho = 0,306$; $p < 0,006$). Тогда как бета-ХГЧ положительно коррелировала с концентрацией Тс ($\rho = -0,418$; $p = 0,002$). Отмечается отсутствие подобных корреляций после проведения комплексного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Орхицулиэктомия (ОФЭ), часто применяемая в комбинации с химиотерапией, является основным методом лечения пациентов с новообразованиями яичка (НЯ), что позволяет добиться удовлетворительных онкологических результатов. В настоящее время больше внимание уделяется ранней диагностике токсичностей, связанной с проводимой терапией, в том числе нарушение гормонального статуса.

В нескольких исследованиях изучались гормональный статус у этих пациентов, где были подтверждены изменения гормонального баланса [3, 11, 15, 16, 23]. Результаты нашего исследования, также указывают на нарушения гипофизарно-гонадной оси у мужчин с НЯ на различных этапах лечения.

M. Bandak и соавторы, проанализировали функцию клеток Лейдига до ОФЭ у 561 пациента с НЯ по сравнению со здоровыми мужчинами соответствующего возраста. Они обнаружили дисфункцию клеток Лейдига у 25% пациентов, отрицательных по бета-ХГЧ. У этих пациентов уровни Т и свободного Тс были ниже, чем у контрольных групп ($p < 0,001$). Напротив, у пациентов с повышенным уровнем бета-ХГЧ наблюдалось снижение уровня ЛГ и одновременное повышение уровней Т, Тс и Е2, чем у контрольных групп ($p < 0,001$). Другие авторы также предполагают, что концентрации бета-ХГЧ у больных с НЯ коррелируют с концентрациями Т, ПРЛ, Е2 и гонадотропинов [4, 10, 22]. Согласно литературным данным, эти изменения связаны с ЛГ-подобным эффектом бета-ХГЧ, они обладают высокой степенью структурного сходства и действуют на один и тот же рецептор, известный как LHCGR [5, 18].

В нашем исследовании до начала лечения у 23,8% пациентов выявлен ДТ. Наличие крипторхизма в анамнезе и увеличение ИМТ на 1кг/м² риск ДТ увеличивались в 3,959 раза и 1,159 раза, соответственно. У пациентов с высокими значениями бета-ХГЧ наблюдали низкие уровни ЛГ и ФСГ у 33,7% и 27,5% пациентов, соответственно.

Клетки Лейдига, ответственные за синтез Т, обладают двумя рецепторами Е2 и способны превращать Т в 17-бета-эстрадиол [2]. Исследование P. Törzsök и соавторов, в котором изучались гормоны у 518 пациентов с герминогенным раком яичек (ГОЯ), показало, что уровень эстрадиола (Е2) вы-

ходил за пределы нормы почти у каждого второго пациента, при этом у 16% наблюдалось повышение Е2 выше нормы, а у 32% — снижение ниже нормативных значений [19]. Аналогичные результаты представлены в исследовании P. Wiechno и соавторы, где у 40% пациентов с ГОЯ до лечения имели повышенный уровень Е2 [23]. Причины высоких концентраций Е2 у этих пациентов остается не до конца выясненным. Имеются ограниченные данные о возможности секреции Е2 самой опухолью под влиянием бета-ХГЧ [24]. Также предполагается, что клетки Лейдига могут быть альтернативным источником Е2, стимулируемым при высоких концентрациях бета-ХГЧ [12].

Наше исследование показало, что у 18,8% пациентов до лечения уровень Е2 был повышен, в то время как у остальных он оставался в пределах нормы. Мы обнаружили корреляцию между повышенными концентрациями Е2 и высокими концентрациями бета-ХГЧ. Это оправдывает утверждение, что Е2 соответствует критериям сывороточного маркера злокачественных новообразований яичка. По мнению других авторов, повышение концентрации Е2 может предсказать рецидив, даже если другие онкомаркеры остаются в пределах нормы [20]. Однако роль Е2 как онкомаркера до сих пор не определена.

Долгосрочные исследования показывают, что риск ДТ после лечения НЯ варьируется от 5 до 25% [8, 9, 14–20]. Напротив, другие исследователи сообщили, что спустя десятилетие после ОФЭ уровни Т оставались сопоставимы со здоровыми контрольными группами [8]. L. Madeleine и соавторы обнаружили, что около 8–10% мужчин с НЯ страдают гипогонадизмом после ОФЭ. Кроме того, пациенты, которые дополнительно получили ХТ, имели значительно более высокие уровни ФСГ (Ме: 20,9 vs 9,8мМЕ/мл, $p=0,0003$) и ЛГ (Ме: 13,0 vs 7,0мМЕ/мл, $p=0,0001$). В нашем исследовании дефицит тестостерона (ДТ) на четырех последовательных этапах зафиксировано у 23,7% (19), 74,7% (56), 51,9% (28) и 28,2% (20) пациентов, соответственно. Статистически значимое увеличение ДТ было зафиксировано после ОФЭ и ХТ по сравнению с уровнями до лечения и через 3–6 месяцев после него ($p < 0,001$). Это может свидетельствовать о снижении объема клетки Лейдига и токсическое воздействие ХТ на эти клетки. Кроме того, наблюдалось увеличение уровней ЛГ в 4 раза и ФСГ в 5 раз по сравнению с исходными значениями, особенно у пациентов, получавших ОФЭ в сочетании с химиотерапией по схемам R-CHOP и BEP. Эти изменения указывают на компенсаторное увеличение гонадотропных гормонов, по механизму положительной обратной

связи, в ответ на низкое концентрации Т в крови и нарушение процесса сперматогенеза.

В нашем исследовании также отмечено, что концентрация ПРЛ у пациентов с опухолями яичек значительно варьировалась во времени, однако оставалась в пределах нормальных значений.

Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения гормональных изменений у пациентов с новообразованиями яичек в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с НЯ наблюдается изменения гормонального статуса. До начала терапии зафиксированы высокие уровни бета-ХГЧ и эстрadiола (E2), нарушающие функционирование ГГГ оси. В процессе лечения повышаются концентрации ЛГ и ФСГ и снижаются концентрации ХГЧ, Т, Е2. Эти изменения особенно выражены у пациентов, которым проведена ХТ. После завершения лечения сохраняется повышенные значения гонадотропных гормонов и наблюдается частичное восстановление уровней половых гормонов, однако они не достигают исходных значений.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с. 2022.
2. Akingbemi B. T. [et al.]. Estrogen receptor- α gene deficiency enhances androgen biosynthesis in the mouse Leydig cell // Endocrinology. 2003. № 1 (144). C. 84–93.
3. Bandak M. [et al.]. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors – a systematic review and meta analysis // Andrology. 2016. № 3 (4). C. 382–388.
4. Bruin D. de [et al.]. Semen quality in men with disseminated testicular cancer: relation with human chorionic gonadotropin β -subunit and pituitary gonadal hormones // Fertility and Sterility. 2009. № 6 (91). C. 2481–2486.
5. Casarini L. [et al.]. Two hormones for one receptor: Evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG // Endocrine Reviews. 2018. T. 39. № 5. C. 549–592.
6. Eberhard J. [и др.]. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. // European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2008. № 4 (158). C. 561–570.
7. Finkelstein J.S. [et al.]. Osteoporosis in Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. 1987.
8. Giona S. The Epidemiology of Testicular Cancer Exon Publications, 2022. C. 107–116.
9. Isidori A. M. [et al.]. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: A meta-analysis // Clinical Endocrinology. 2005. T. 63. № 3. C. 280–293.
10. Madersbacher S. [et al.]. Gonadotrophin secretion patterns in testicular cancer patients with greatly increased human chorionic gonadotrophin serum concentrations. 1998.
11. Meidahl Petersen P. [et al.]. THE JOURNAL OF UROLOGY SEMEN QUALITY AND REPRODUCTIVE HORMONES BEFORE AND AFTER ORCHIECTOMY IN MEN WITH TESTICULAR CANCER. 1999.
12. Nakazumi H. [et al.]. Estrogen metabolism and impaired spermatogenesis in germ cell tumors of the testis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996. № 3 (81). C. 1289–1295.
13. Nieschlag E. [et al.]. Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions // Human Reproduction Update. 2004. T. 10. № 5. C. 409–419.
14. Ondrusova M. [et al.]. Testosterone Deficiency and Bone Metabolism Damage in Testicular Cancer Survivors // American Journal of Men's Health. 2018. № 3 (12). C. 628–633.
15. Petersen P. M. [et al.]. Semen Quality and Reproductive Hormones Before Orchiectomy in Men With Testicular Cancer. 2016.
16. Pineault K. [et al.]. Associations of preorchectomy hormone levels to testicular germ cell tumor pathology, clinical stage, and size // Asian Journal of Andrology. 2021. № 2 (23). C. 224–226.
17. Stanworth R. D., Jones T. H. Advances in the Management of Testosterone Deficiency. 2009.
18. Stenman U.H., Alftan H., Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer // Clinical Biochemistry. 2004. T. 37. № 7. C. 549–561.
19. Törzsök P. [et al.]. Subsets of preoperative sex hormones in testicular germ cell cancer: a retrospective multicenter study // Scientific Reports. 2023. № 1 (13).
20. Uysal Z., Bakkaloglu M. Serum Estradiol as a Tumour Marker for Non-seminomatous Germinal Cell Tumours (NSGCT) of the Testis. 1987.
21. Vignera S. La [и др.]. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: A systematic review // Frontiers in Endocrinology. 2019. № MAY (10).
22. Watanabe M. [и др.]. ENDOCRINE PROFILES AND GONADOTROPIN RESPONSE TO Gn-RH OF MEN WITH TESTICULAR CANCER.
23. Wiechno P. J. [и др.]. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. // Medical oncology (Northwood, London, England). 2017. № 5 (34). C. 84.
24. an_oestrogenproducing_seminoma_responsible_for_gynaecomastia_200.

Контакты авторов:

Холбобозода Рустам Файзулло
e-mail: rustam.kholbozoda@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

Владимирова Е.С., Черноусов Ф.А., Титова Г.П., Белозеров Г.Е., Попова И.Е., Рыбалко Н.В.
ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ – ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Аннотация. Изучены результаты диагностики и лечения 31 больного с экскудативным перикардитом, находившихся на лечении в торакальном отделении института с 2011–2023 гг. Ранняя диагностика экскудативного перикардита с использованием УЗИ, КТ, УЗДГ дает возможность определить тактику лечения. Клиническая картина и объем экскудата в перикарде, составлявший свыше 500 см³ и более требовал разгрузки полости сердечной сумки с выявлением причины накопления.

Консервативное лечение перикардита проводилось больным с объемом экскудата до 500 см³. Объемы экскудата свыше 500 см³ и выше нуждаются в дренировании перикарда, проведении ВТС, с биопсией и фенестрацией перикарда. Проведение целенаправленной терапии больным ЭП с учетом этиологического фактора имеет благоприятное течение. В случаях идиопатической этиологии экскудативным перикардитом необходимо не только комплексное клиническое обследование, но и использование дополнительных клинико-лабораторных и морфологических методов (цитологические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, вирусологические и бактериологические), позволяющих уменьшить ряд неясных причин заболевания. Уточнение этиологического фактора экскудативного перикардита дает возможность проводить целенаправленную терапию.

Ключевые слова: экскудативный перикардит, этиология, диагностика, лечение.

Vladimirova E.S., Chernousov F.A., Titova G.P., Belozerov G.E., Popova I.E., Rybalko N.V.

EXUDATIVE PERICARDITIS - ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT

“N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine” of the Moscow Health Department

Abstract. The results of diagnosis and treatment of 31 patients with exudative pericarditis who were treated in the thoracic department of the Institute from 2011-2023 were studied. Early diagnosis of exudative pericarditis using ultrasound, CT, and ultrasound makes it possible to determine treatment tactics. The clinical picture and the volume of exudate in the pericardium, which was over 500 cm³ or more, required unloading of the cavity of the cardiac sac to identify the cause of accumulation.

Conservative treatment of pericarditis was performed in patients with exudate volume up to 500 cm³. Exudate volumes over 500 cm³ and above require pericardial drainage, VTS, with biopsy and pericardial fenestration. Conducting targeted therapy for patients with EP, taking into account the etiological factor, has a favorable course. In cases of idiopathic etiology with exudative pericarditis, not only a comprehensive clinical examination is necessary, but also the use of additional clinical, laboratory and morphological methods (cytological, histological, immunohistochemical, molecular genetic, virological and bacteriological), allowing to reduce a number of unclear causes of the disease. Clarification of the etiological factor of exudative pericarditis makes it possible to carry out targeted therapy..

Keywords: exudative pericarditis, etiology, diagnosis, treatment.

Актуальность. Перикардит – это острое воспаление перикарда с рецидивом заболевания в 30% случаев. Классическими перикардиальными синдромами считаются: перикардит, выпот в полость перикарда, тампонада перикарда и констриктивный перикардит [1, 2, 3].

В основе перикардита лежит инфекционное (вирусное, бактериальное, грибковое, паразитарное) или неинфекционное воспаление (автоиммунное, неопластическое, травматическое, ятрогенное, лекарственное) висцерального и париетального листков перикарда, проявляющееся фиброзными изменениями и/или накоплением жидкости в полости перикарда [3-7]. Этиология перикардита в 50% случаев остается не установленной.

У многих больных имеет место хроническое течение [8]. В 30% случаев идиопатический перикар-

дит сопровождается и миокардитом [9].

В развитых странах в Магдебургском регистре среди 259 больных – 35% составили аутореактивный процесс – лимфоцитарный перикардит, 28% – опухолевой этиологии, 15% – посттравматический, 12% – вирусный, 8% – прочие формы, 2% – бактериальные, в том числе туберкулезный [10]. В Индии среди 120 больных в 20% случаев встречаются опухоли и в 10% туберкулез [11], в то время как в странах африканского континента частота туберкулезного перикардита составляет 30–70% [12, 13]. В России преобладает бактериальный перикардит и в 7–14% случаев туберкулезный [4, 8, 14, 15]. Перикардит – терапевтическая проблема, однако в ряде случаев при обширной экскудации перикарда требуется выполнение декомпрессии, эндоскопического исследования перикарда, специ-

фического обследования с возможностью проведения интраоперационных биопсий с морфологической оценкой, гистологических иммуногистохимических и молекулярно-генетических изменений [16-18].

Наличие перикардита свидетельствует о вторичном воспалении перикарда [14].

Новые диагностические возможности экссудативного перикардита (ЭП): эхокардиография, КТ, видеоторакоскопия (ВТС), кардиоскопия, биопсия перикарда позволяют судить о характере и вариантах развития перикардита и возможности направленного лечения [2,3,16,18-20].

Цель исследования. Проанализировать нозологические формы, диагностические критерии, результаты лечения жизнеугрожающих состояний ЭП различной этиологии.

Материал и методы исследования. Изучены результаты диагностики и лечения 31 больного с экссудативным перикардитом, находившихся на лечении в торакальном отделении института с 2011–2023 гг.

Критерии включения в исследование были следующие: возраст старше 18 лет; выпот в полости перикарда с ясной и идиопатической этиологией. В исследования не включили больных с гнойным и туберкулезным перикардитом.

В зависимости от объема жидкости в полости перикардита все пациенты разделены на две группы (Табл. 1). Первую группу составили 12 пациентов с объемом перикардита 150–500 см³, вторую 19 больных с объемом - свыше 500 см³.

Мужчин было – 15, женщин- 16. В I группе большинство было женщин (58%), во II – мужчин (58%). Пациенты в I группе были моложе. До госпитализации в торакальное отделение института длительность заболевания в I группе составляла от одного до четырех месяцев, во II группе - от 2-х месяцев до 15 лет.

Всем больным проведены рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ с определением объема жидкости, КТ органов грудной полости, клинический анализ крови, креатинин, мочевина, маркеры воспаления (С-реактивный белок, ревматоидный фактор), определение маркеров повреждения миокарда (тропонины, креатинфосфокиназа), диаскин-тест и консультация фтизиатра.

Для оценки структурных и функциональных параметров сердца, объема перикардиального экссудата первым методом диагностический визуализа-

ции была трансторакальная эхокардиография, которая позволяла определить структурные и функциональные параметры сердца, структуру перикардиального экссудата, степень разобщения листков перикарда, выявить признаки тампонады сердца.

Затем выполняли МСКТ исследование органов грудной полости с толщиной среза 0,5 мм. По результатам которой получали точный объем и структуру содержимого полости перикарда и оценивали состояние плевры, легочной ткани и лимфоузлов средостения. По показаниям проводили исследование с контрастным усилением. После болясного внутривенного введения неионного йодсодержащего контрастного препарата выполняли сканирование в артериальную и отсроченную фазы, что обеспечивало оптимальную визуализацию анатомии перикарда. Артефакты движения, связанные с сокращениями сердца не мешали анализу состояния перикарда.

Всем больным I группы проводилась консервативная терапия (антибактериальная - преимущественно ципрофлоксацин, цефатоксим, гормонотерапия – дексаметазон, преднизолон, введение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – диклофенак, вольтарен). Больным II группы выполняли дренирование перикарда в 7 случаях и в 12 случаях – торакоскопию, фенестрацию перикарда, с последующей биопсией. В связи с наличием гидроторакса дренирование плевральной полости выполнено в 4 случаях. После декомпрессии перикарда и фенестрации перикарда проводили противовоспалительную терапию.

Морфологическая диагностика включала торакоскопическую, интраоперационную биопсию перикарда, плевры, цитологическое исследование перикардиальной жидкости.

Ткань интраоперационных биопсий перикарда фиксировали в нейтральном 4% формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, конго красным на амилоид.

Для выявления вирусной этиологии использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Клинические проявления перикардита, включавшие одышку, лихорадку, кашель, астению, анорексию, учащенное сердцебиение, сочетались с данными инструментальных методов диагностики.

Основной причиной ЭП в I группе была травма – 5 (41,6%) больных. У 2 пострадавших ЭП был после ранения сердца, у 1 – после разрыва диафрагмы, у 1- после ушиба грудной клетки и еще у 1 – после

оперативного вмешательства - удаления кисты перикарда. Во II группе – идиопатическая причина в 7 (36,8%) случаях. Другие сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), системная красная волчан-

ка, гипотериоз, аллергия, ожирение, онкология наблюдалась в единичных случаях.

У всех больных туберкулез был исключен. Во II группе у 1 пациента был выявлен ВИЧ, туберкулезной инфекции у него не было.

Таблица 1

Характеристика больных с экссудативным перикардитом

		I группа n=12	II группа n=19
Возраст		42,75 (27–66)	51,6 (21–
Пол М/Ж		5/7	11/8
Объем Экссудата Cm ³	100–500	12	1
	750–1000	-	5
	1000–2050	-	13
Характер выпухоты	серозный		16
	геморрагический		3
Течение	острый	10	10
	рецидивирующий	2	9
Фон	красная волчанка	-	1
	ХОБЛ	-	1
	гипотиреоз	1	-
	ИБС с сердечной недостаточностью	-	1
	аллергия	1	-
	онкопатология	-	2
	инфекция	2 (16,6%)	5 (26%)
	ВИЧ	-	1
	травма	5 (41,6%)	1
	идиопатический фактор	3(25%)	7 (36,8%)
Лечение	консервативное	12	-
	дренирование	-	7
	ВТС+фенестрация перикарда	-	12
Цитология			6
Гистология			8

Во II группе все больные были с затяжным экс-судативным перикардитом после проведенного лечения в кардиологических стационарах. Исходно перенесенную инфекцию наблюдали в 5 случаях, в 2-х – наблюдался эндомиокардит, в одном из них после пункции перикарда (1500cm^3) имело место осложненное течение с развитием гемоперикарда, по поводу которого больная переведена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где проводилась консервативная терапия с благоприятным исходом.

В институте на стационарном этапе была выполнена эхокардиография, позволившая выявить перикардиальный выпот (Рис.1) с измерением его объема и предварительным заключением о его наиболее вероятном характере, сдавление полостей сердца, прежде всего, правого желудочка и расширение печеночных вен. Основные эхокардиографические изменения у пациентов двух групп представлены в табл. 2.

При эхокардиографии жидкость в полости перикарда была выявлена у всех пациентов. У пациентов I группы количество жидкости было до 500cm^3 (Рис.1а), для II группы – количество жидкости – более 500 cm^3 (Рис.1 б-в). Среди пациентов II группы в 2 случаях отмечалось наличие фибрина в перикардиальной жидкости, что свидетельствовало о признаках воспаления (Рис.1г).

Признаки тампонады сердца (истолическое коллабирование камер сердца и наличие гемодинамических дыхательных вариаций) были выявлены у двух пациентов II группы (Рис 2).

Допплерографические изменения на митральном клапане – чрезмерное понижение градиента на вдохе (2 а) и триkuspidальном клапане – чрезмерное повышение градиента на вдохе (2 б).

Повышенное свечение листков перикарда визуализировалось у 5 пациентов I группы и 10 пациентов II группы и ассоциировалось с признаками воспаления и кальцификации. Трансторакальная эхокардиография позволяла оценить истолическую дисфункцию левого желудочка. В группе пациентов с дренированным перикардом в трех случаях было выявлено снижение глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка, у двух пациентов были выявлены признаки нарушения локальной сократительной способности, подтвержденные результатом ЭКГ после дренирования.

На Рис. 3 ЭКГ пациента II группы с признаками нарушения локальной сократительной способности левого желудочка. На ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 77 – 102 уд/мин, резкое отклонение ЭОС влево, блокада передней ветви левой ножки ПГ, слабое нарастание зубца R с V1-V3, зубцы T слаженные в отв. V4 и слабоотрицательные в отв. I, aVL и V6.

При КТ груди были получены качественные и количественные признаки ЭП (Рис. 4-6). При развитии воспаления на КТ изображениях листки перикарда представлялись утолщенными, преимущественно изменялся париетальный листок. После введения контрастного препарата отмечалось диффузное повышение плотности в проекции перикарда. Основным КТ признаком воспалительного перикардита являлось наличие выпота в сердечной сумке. Плотность перикардиального выпота была аналогична плотности жидкости и увеличивалась в случае экссудативных или гнойных форм перикардита. При хронических формах перикардита листки перикарда, как правило, были неравномерно утолщены, полость сердечной сумки была разделена спайками.

Таблица 2

Эхокардиографические изменения у пациентов двух групп

Признак	I группа n=12	II группа n=19
Жидкость в полости перикарда	12	19
Нити фибрина в полости перикарда	-	2
Тампонада сердца	-	2
Повышенное свечение листков перикарда	5	10
Нарушение глобальной сократительной способности левого желудочка	-	3
Нарушение региональной сократительной способности левого желудочка	-	2
Признаки легочной гипертензии	1	2

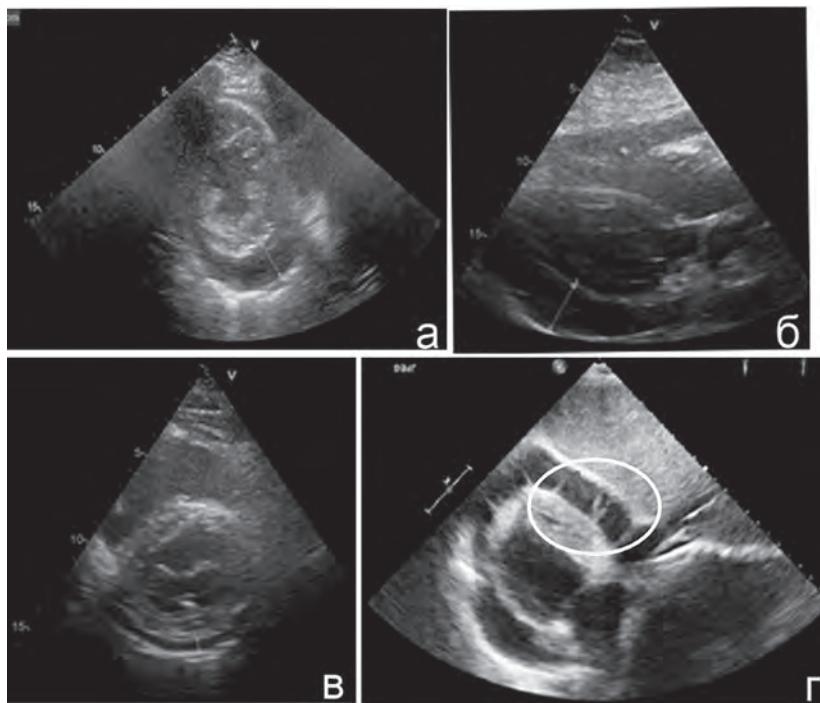


Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография

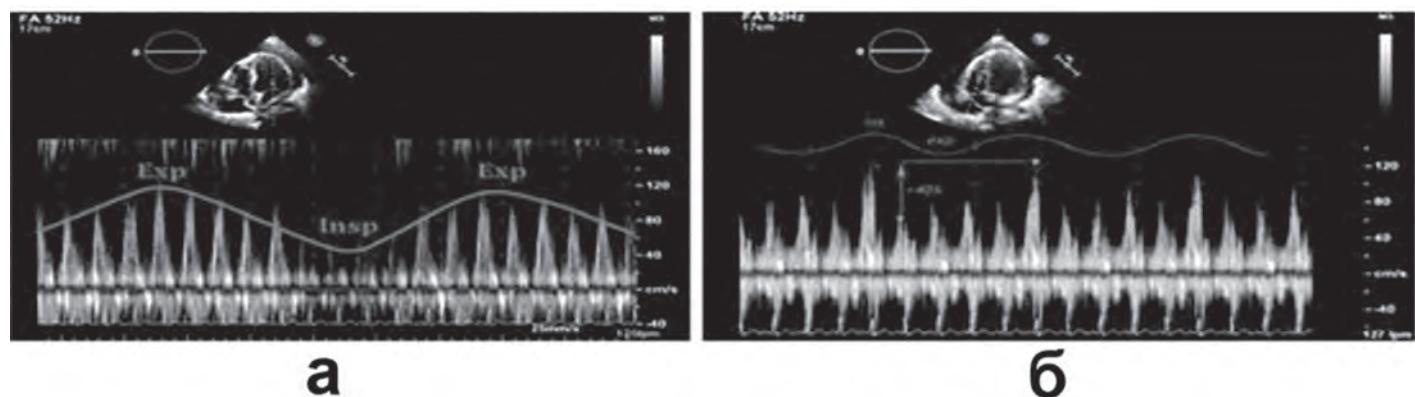


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография

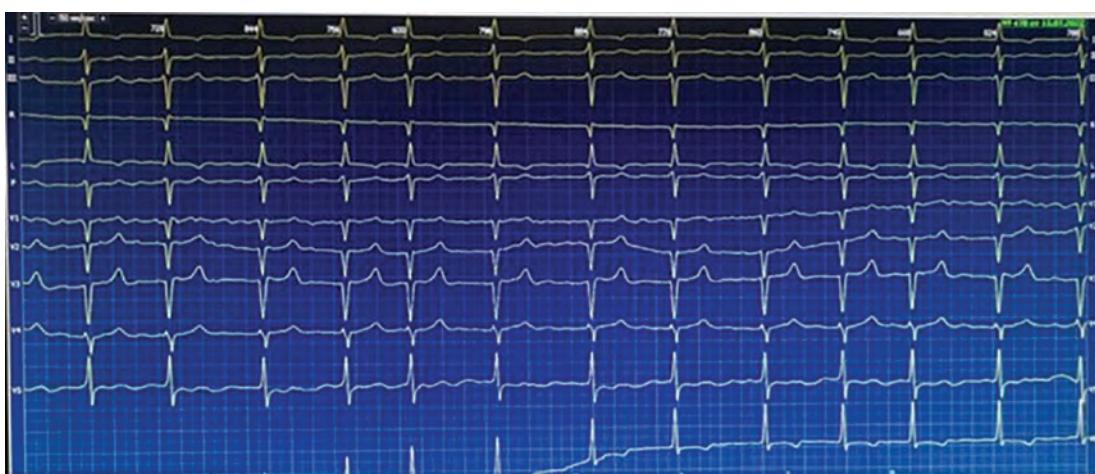


Рис. 3. ЭКГ пациента группы 2 с признаками нарушения локальной сократительной способности левого желудочка

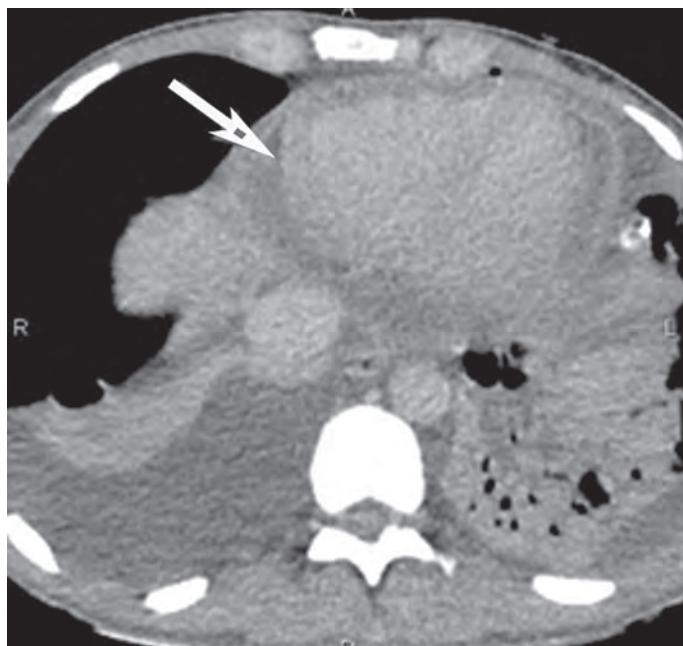


Рис. 4. КТ груди пациента I группы (аксиальная проекция). Гидроперикард (90 см^3), двусторонний гидроторакс, левосторонняя нижнедолевая пневмония. В отсроченную фазу контрастного усиления четко визуализируются утолщенные листки перикарда с формированием в полости сердечной сумки тонких спаек



Рис. 5. КТ груди тот же пациент (аксиальная проекция). На фоне проводимого лечения (через 16 суток). В отсроченную фазу КУ четко визуализируются спайки в полости сердечной сумки, объем гидроперикарда уменьшился до 30 см^3

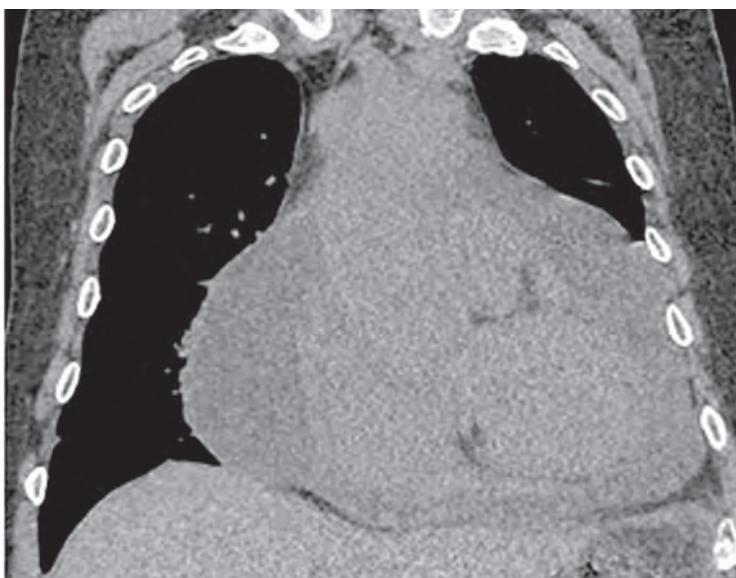


Рис. 6. КТ груди пациента II группы (фронтальная и аксиальная проекция). Гидроперикард объемом 2124 см^3

В I группе на фоне проводимой консервативной терапии у 9 пациентов наблюдалось благоприятное течение с хорошим эффектом, у 3 больных с идиопатической причиной заболевания было отмечено уменьшение объема экссудата в перикарде и больные были переведены на лечение в кардиологическое отделение.

Во II группе при цитологическом исследовании операционного материала у 6 пациентов выявлен лимфоцитарный, у 4 - нейтрофильный характер выпота. При бактериологическом исследовании (12) (мокрота, плевральная жидкость) наблюдалось отсутствие роста микрофлоры. Однако в одном случае после ВТС у молодого человека 21 года,

после перенесенной пневмонии, сепсиса прокальцитонин был больше 10, СРБ 390, в крови выявлены антитела к Chlam. Pulm. Проведена интенсивная противовоспалительная терапия (ванкомицин, левофлоксацин, меронем) с последующим благоприятным исходом.

Гистологическое изучение биоптатов перикарда у 8 больных с ЭП выявило наличие склерозирующего перикардита, исключена онкологическая патология, а у половины позволило определить этиологию заболевания. Так у 2 пациентов с клиникой рецидивирующего ЭП были обнаружены признаки продуктивного воспаления с особенностю воспалительного лимфоплазмоцитарного и макрофагального инфильтрата в сочетании с венулярными и артериолярными васкулитами и лейкодиапедезом (Рис. 7). Такие особенности воспаления соединительной ткани характерны для системного неспецифического аутоиммунного заболевания. В случае преимущественно плазмоцитарной воспалительной инфильтрации перикарда с интенсивной резорбцией фибринозного экссудата и фибробластической реакции соединительной ткани дали основание говорить об иммуно глобулин G -4 ассоциированном перикардите. В одном наблюдении гранулематозного хронического перикардита наличие типичных саркоидных гранулем позволило поставить диагноз саркоидоза перикарда (Рис. 8).

Таким образом, только гистологическое изучение биоптатов перикарда позволило в половине наблюдений идиопатического хронического пе-

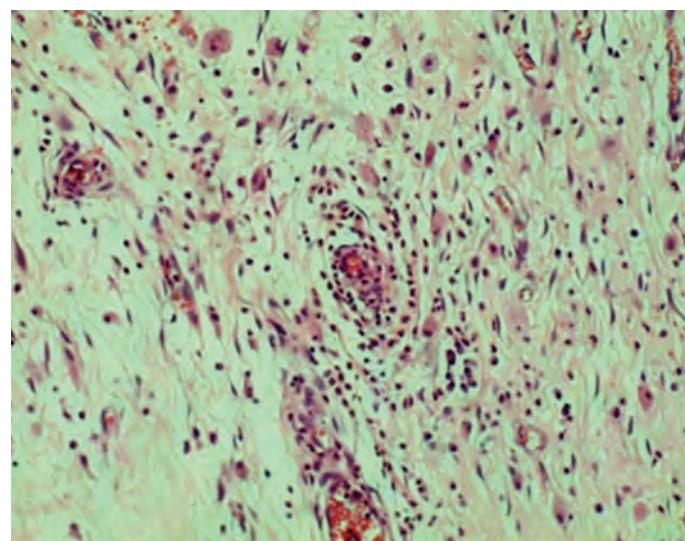


Рис. 7. Больной 41г. с ЭП. Гистологически воспалительный лимфоплазмоцитарный и макрофагальный инфильтрат с васкулитом – аутоиммунное заболевание соединительной ткани перикарда, окраска гематоксилином и эозином, X200

рикардита определить этиологию заболевания, а рекомендованные дополнительные иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование выставить окончательный диагноз, требующий патогенетической терапии.

Обсуждение

Своевременная диагностика и комплексное лечение экссудативного перикардита позволяют достичь положительного результата. Ранняя диагностика ЭП с использованием УЗИ, КТ, УЗДГ дает возможность определить тактику лечения. Лечение проводится с применением декомпрессии перикарда путем пункции и дренирования на фоне комплексной терапии [1].

Эти данные совпадают с нашими исследованиями, небольшой объем ЭП до 500 см³ вели консервативно, когда объем экссудата в перикарде составлял свыше 500 см³ требовалась разгрузка полости сердечной сумки и выявление причины накопления экссудата в неясных случаях.

Исход ЭП, главным образом, зависит от этиологии заболевания [21–23].

Эффективность лечения ЭП зависит от выявления истинной причины заболевания и проведения целенаправленной терапии, поэтому идиопатический ЭП требует развернутой диагностики.

Ряд авторов Brucato и Imazio [24] неоправданно завышают частоту ЭП идиопатического происхождения до 50–80%, в то же время другие авторы [22, 23] отмечают, что имеется гиподиагностика туберкулеза, опухолей и др. системных заболеваний. Есть и другие мнения. Рецидивное течение ЭП это – осо-

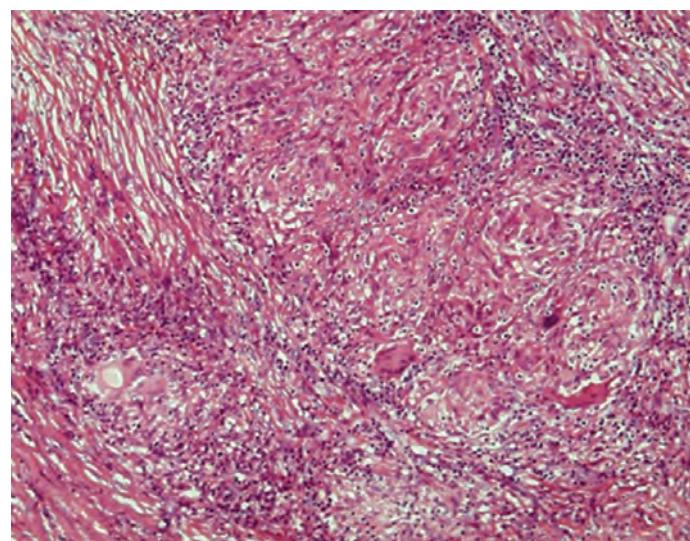


Рис. 8. Больной 70 лет с ЭП. Гистологически саркоидные гранулемы в соединительной ткани перикарда, окраска гематоксилином и эозином, X100

бенность аутовоспалительного процесса, связанная с активацией инфламмасом с нарушением врожденного звена иммунной системы [8, 25, 26.] В расширенный спектр диагностики [27] Maisch предлагает включать клинико-лабораторные и морфологические методы (цитологические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, вирусологические и бактериологические) позволяющие уменьшить ряд неясных причин заболевания. По нашим данным идиопатический ЭП в I группе составил 25% во II – 36,8%.

У больных с хроническим констриктивным перикардитом морфологические изменения не зависимо от этиологии в 92,6% случаев носят однотипный характер, а в 70,3% случаев независимо от этиологии присутствуют признаки рецидивирующего или стихающего воспалительного процесса [28].

В нашем исследовании у больных ЭП морфологические изменения были различны: в половине случаев имелись признаки склерозирующего перикардита, а в случаях идиопатического происхождения выявлены признаки характерные для системного неспецифического аутоиммунного заболевания. при этом в половине из них удалось поставить диагноз.

Выводы

Таким образом, проведение целенаправленной терапии больным ЭП с учетом этиологического фактора имело благоприятное течение. В случаях идиопатической этиологии ЭП необходимо не только комплексное клиническое обследование, но и использование дополнительных клинико-лабораторных и морфологических методов. На основе этиологического диагноза, разработанные алгоритмы лечения, позволяют проводить целенаправленную терапию и улучшить прогноз.

Литература

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(5):117-162. doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-117-162
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. Heart 2015;101:1159-1168.
3. Ткач С.М., Передерий В.Г. Основы внутренней медицины. Киев: Нова книга; 2009.
4. Дёмин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016;(1):90-98. doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98
5. Косоногов А.Я., Немирова С.В., Поздышев В.И., Никольский А.В., Косоногов К.А., Рыбинский А.Д. и др. Жизнеугрожающие состояния при перикардите различной этиологии: диагностика и лечение. Медицинский альманах. 2019; (2):40-45. doi: 10.21145/2499-9954-2019-2-40-45
6. Бова А.А., Рудой А.С., Нехайчик Т.А., Лысый Ю.С. Современные подходы к диагностике и лечению перикардита. Военная медицина. 2019;(1):103-112.
7. Pankuweit S, Ristirc A.D., Seferovic P.M., Maisch B. Bacterial Pericarditis Diagnosis and Management. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(2):103-112. doi: 10.2165/00129784-200505020-00004 PMID: 15725041
8. Благова О.В., Сорокин Г.Ю., Седов В.П., Коган Е.А., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В. Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):11-22. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3840
9. Seferović P.M., Ristić A.D., Maksimović R., Simeunović D.S., Milinković I., Seferović Mitrović J.P., et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. Heart Fail Rev. 2013;18(3):255-266. doi: 10.1007/s10741-012-9335-x PMID: 22855353
10. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised trial. Lancet. 2014;383(9936):2232-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9 PMID: 24694983
11. Yadav S, Singh M, Singh P, Mandal S, Khurana N, Jain S.L. Cytological evaluation of pericardial fluids: A 5years experience in tertiary care center. Indian J. Pathol. Microbiol. 2019;62(2):270-273. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_360_18 PMID: 30971553
12. Noubiap J.J., Agbor V.N., Ndoadoumgue A.L., Nkeck J.R., Kamguia A, Nyaga U.F., et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. Heart. 2019;105(3):180-188. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313922 PMID: 30415206
13. Little W.C., Freeman G.L. Pericardial disease. Circulation. 2006;113(12):1622-1632. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561514 PMID: 16567581
14. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Алиева И.Н., Сорокин Г.Ю., и др. Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив. 2020;92(12):10-18. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200432
15. Великая О.В., Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В., Прокушев Р.Ю. Особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулезного перикардита. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(2): 39-43. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-39-43
16. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy-a new

- window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):317-328. doi: 10.1007/s10741-013-9382-y PMID: 23479317
17. Gouriet F, Levy P.Y., Casalta J.P., Zandotti C., Collart F, Lepidi H., et al. Etiology of Pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128(7):784.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.040 PMID: 25770033
18. Урсол Г.Н. Применение новых малоинвазивных методик в диагностике, лечении и профилактике острых перикардитов. *ScienceRise.* 2015;5(4):32-41. doi: 10.15587/2313-8416.2015.42961
19. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит—новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология.* 2021;61(1):72-77. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1475
20. Масенко В.Л., Коков А.Н. Томографические методики в диагностике воспалительных заболеваний перикарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2015;(4):83-89.
21. Suetani Y, Arita Y, Marumoto A, Hasegawa S. Delayed-onset constrictive pericarditis associated with trauma. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240235. doi: 10.1136/bcr-2020-240235 PMID: 33727294
22. Imazio M, Mayosi B.M., Brucato A., Markel G., Trinchero R., Spodick D.H., et al. Triage and management of pericardial effusion. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2010;11(12):928-935. doi: 10.2459/JCM.0b013e32833e5788 PMID: 20814314
23. Fröhlich G.M., Keller P., Schmid F., Wolfrum M., Osranek M., Falk C., et al. Haemodynamically irrelevant pericardial effusion is associated with increased mortality in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2013;34(19):1414–1423. doi: 10.1093/eurheartj/eht006 PMID: 23355650
24. Brucato A., Imazio M., Cremer P.C., Adler Y., Maisch B., Lazaros G., et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern. Emerg. Med.* 2018;13(6):839-844. doi: 10.1007/s11739-018-1907-x PMID: 30022399
25. Kastner D.L. Autoinflammation: Past, Present, and Future. In: Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A. (eds.) *Textbook of Autoinflammation.* Springer Cham; 2019. p. 3-15. doi: 10.1007/978-3-319-98605-0_1
26. Cantarini L., Lopalco G., Selmi C., Napodano S., De Rosa G., Caso F., et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun. Rev.* 2015;14(2):90-97. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005 PMID: 25308531
27. Maisch B., Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al.; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. *Eur. Heart J.* 2004;25(7):587-610. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.002 PMID: 15120056
28. Kochmashева В.В., Беликов Е.С., Дергунова М.А. Морфологическая картина констриктивного перикардита. *Российский кардиологический журнал.* 2010;15(1): 30-34..

Контакты авторов:

Попова И.Е.

e-mail: popovaie@sklif.mos.ru**Конфликт интересов:** отсутствует

Тарасенко Г.Н.^{1,2}, Кукушкина С.В.³, Тарасенко Ю.Г.³, Шабельская В.В.⁴**РИНОФИМА НА СТЫКЕ ПРОФЕССИЙ: ДЕРМАТОЛОГИИ, КОСМЕТОЛОГИИ, ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ**

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

² ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, Москва, Россия

³ АО Медси 2, КДЦ Медси на Красной Пресне, Москва, Россия

⁴ ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Чита, Россия

Аннотация. В статье авторы рассматривают клинические формы ринофимы, экзогенные и эндогенные причины её развития, приводят клинические примеры из практики, рассматривают методы терапии ринофимы.

Ключевые слова: ринофима, причины развития, клинические формы, методы терапии.

Tarasenko G.N.^{1,2}, Kukushkina S.V.³, Tarasenko J.G.³, Shabelskaya V.V.⁴**RHINOPHYMA AT THE JUNCTION OF PROFESSIONS: DERMATOLOGY, COSMETOLOGY, PLASTIC SURGERY**

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

³ JSC Medsi 2, KDC Medsi on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia

⁴ FSBI VO «The Chita state medical academy», Chita, Russia.

Abstract. In article authors consider clinical forms rhinophymes, exogenous and endogenous the reasons of its development, result clinical examples from practice, consider therapy methods rhinophymes.

Keywords: rhinophyma, the development reasons, clinical forms, therapy methods.

Ринофима (греч, rhinos нос + phuma нарост) (винный нос, шишковидный нос) – это опухолевидное доброкачественное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гипертрофией всех элементов носа, что приводит к обезображиванию лица человека. Код по МКБ-10 L71.1 Ринофима. Гораздо реже разрастания могут быть в области подбородка – гнатофима, лба и переносицы – метафима, на веках – блефарофима, на мочках ушей – отофима [1-3]. Все эти фимы могут быть вариантом классификации розацеа [4]. Этиология заболевания до конца не изучена. Считают, что ринофима чаще диагностируется у мужчин старше сорока лет и является инфильтративно-продуктивным осложнением розовых угрей, однако если у пациента нет признаков розацеа, тогда она рассматривается, как отдельное заболевание. Со временем, при условии хронического течения, патологический процесс приводит к образованию воспалительных узлов, инфильтратов и опухолевидных разрастаний вследствие прогрессирующей гиперплазии соединительной ткани и сальных желез и стойкому расширению сосудов. У женщин ринофима не развивается, возможно по гормональным причинам, однако у них могут проявляться себорейные и железистые признаки, которые характеризуются утолщением кожи и широкими фолликулярными отверстиями [2].

Существуют несколько факторов развития ринофимы. В основе патогенеза заболевания лежат изменения тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи, обусловленные действием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов [5].

Если человек подвергается перегреву или перехлаждению, то данная патология диагностируется чаще. Также экзогенной причиной может быть повышенная влажность, чрезмерная сухость и запыленность воздуха, которые значительно увеличивают риск возникновения ринофимы.

Из эндогенных факторов следует отметить следующие: эндокринные заболевания, нарушения гормонального фона, заболевания желудочно-кишечного тракта [6], гиповитаминоз, стрессовые ситуации и погрешности в диете, которые не являются основной причиной ринофимы, но в сочетании с другими факторами увеличивают вероятность этого заболевания. Возможно развитие ринофимы после употребления алкоголя, хотя прямой зависимости и связи с хроническим алкоголизмом нет, но учитывая то, что при алкоголизме присоединяются поражения различных органов и систем, чрезмерное употребление алкоголя и ринофима тесно связаны между собой.

В свое время мы наблюдали пациента Г., 80 лет с диагнозом: розацеа, папулезная форма, ринофима.

Алкогольный стеатогепатит. Хронический холецистит, хронический панкреатит. При осмотре на фоне застойной гиперемии имелись множественные папулезные элементы, кожа в области кончика и крыльев носа грубая, утолщена, с бугристыми изменениями (Рис. 1). Из анамнеза выяснили, что покраснение лица появилось более 40 лет назад [6].



Рис. 1. Пациент Г., 80 лет. Клинические проявления у пациента длительное время употреблявшего алкоголь

Клинически ринофима характеризуется утолщенной кожей, узловатостями и не равномерными контурами кожной поверхности на выступающих участках за счет гипертрофии и гиперплазии кожи носа [2]. Разрастания могут быть как единичными (Рис. 2) так и в форме узлов (Рис. 3.).



Рис. 2. Единичные разрастания кожи носа



Рис. 3. Разрастания кожи носа в виде узлов

Описание ринофимы встречается не только в клинической медицине, но и в изобразительном искусстве. Так, яркий пример патологии можно найти в музее Лувра в Париже, где выставлена картина Доменико Гирландайо «Портрет старика с внуком» (Рис. 4). В центре композиции картины находится безусловный акцент – изуродованный ринофимой нос старика [7]. Имеются и другие изображения в искусстве, которые подчеркивают изменения носа, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем (Рис. 5) [8].



Рис. 4. картина Доменико Гирландайо «Портрет старика с внуком»



Рис. 5. Изменение носа у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Различают несколько разновидностей ринофимы: фиброзно-ангиоматозную, глангулярную (железистую), фиброзную, актиническую.

Фиброзно-ангиоматозная форма характеризуется гипертрофией всех элементов кожи носа равномерно увеличиваясь в размерах, но не теряет своей конфигурации. В связи с тем, что гипертрофированная кожа носа богата сосудами, она приобретает ярко-красную окраску.

При железнстой форме на носу образуются шишковидные опухоли, и по мере развития бугорки и узлы сливаются в огромные разрастания, что сильно обезображивает и деформирует нос. При пальпации узлы мягкие, синюшного цвета. Устья сальных желез расширены, а при надавливании выделяется содержимое зловонного запаха. Субъективно пациенты жалуются на болезненность и зуд.

При фиброзной форме присутствует синюшно-фиолетовый цвет кожи носа, большое количество телеангиектазий и гиперплазированных сальных желез, что в итоге меняет форму носа, а кожа приобретает бугристый вид.

Актиническая форма равномерно увеличивает нос, который постепенно становится буровато-синюшным, телеангиектазии локализуются в основном на крыльях носа. Поры кожи расширены, а пустулы отсутствуют. Основным патогенетическим компонентом этой формы является актинический эластоз.

Течение ринофимы длительное, как правило, это связано с периодом затухания процесса и стадии активного роста. Активный рост патологии проявляется в первые годы заболевания, через несколько лет рост может полностью прекратиться, однако обратного развития ринофимы не наблюдается.

ДИАГНОСТИКА. Диагноз ринофима обычно ставят на основании визуального осмотра, истории развития болезни и анамнеза жизни пациента. Специальных инструментальных методов исследования для диагностики ринофимы не требуется. Дифференциальный диагноз проводится с озобленной волчанкой, ретикулосаркоматозом Готтрана, ангиосармой, эозинофильной гранулемой, бромодермой, лепрой и другими. Гистологический диагноз ринофимы подтверждается наличием гиперплазии сальных желез, периваскулярных и перифолликулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов [1].

ЛЕЧЕНИЕ. Целью лечения ринофимы является устранение косметического дефекта. Медикаментозное лечение ринофимы проводят с учётом стадии заболевания. На начальных стадиях используют препараты, улучшающие микроциркуляцию кожи, устраняющие нарушение пищеварения, при

прогрессировании заболевания применяют гормонотерапию, ароматические ретиноиды. Местно используют резорциновые, борные и таниновые примочки, противоспалительные и антибактериальные препараты.

Терапевтические методы ринофимы не приносят результатов, поэтому используют различные методы хирургического лечения. Такие как криодеструкция, хирургическое иссечение, дермабразия, лазерная, пластическая хирургия и другие методы [9].

Дермабразия пораженного ринофимой участка кожи даёт хорошие результаты при незначительных разрастаниях тканей и в начальных периодах болезни. Подкожное иссечение разросшихся тканей и клиновидное иссечение пораженных ринофимой участков с наложением внутрикожных швов показаны при глубоких поражениях кожи носа и при невозможности применения других методик хирургического лечения ринофимы.

Лазерная хирургия ринофимы в процессе лечения позволяет моделировать обезображеные формы носа, то есть достигается терапевтический и эстетический эффекты. Если ринофимой поражён незначительный участок, то показано удаление лазером разросшейся дермы. Процесс эпителизации наступает через 7-10 дней после процедуры. Радиоволновой метод в лечении ринофимы позволяет быстро и эффективно устраниить все клинические проявления и восстановить форму носа. При таком лечении практически нет кровопотери, отсутствуют отеки, вероятность послеоперационных осложнений минимальна, а процесс реабилитации непродолжителен.

При узлах больших размеров производят пластические операции. Иногда, при послойных иссечениях ринофимы пациентам требуется пластика носа, чтобы восстановить его форму и добиться эстетичного внешнего вида. Но основным моментом в терапии является частичное удаление внешне не измененных тканей, чтобы снизить вероятность рецидива ринофимы. При правильно проведенной операции рецидивы возникают лишь у нескольких процентов пациентов.

Мы наблюдали пациента К., 58 лет, который обратился с жалобами на изменения формы носа. Высыпания на лице отмечал с подросткового возраста. Кожный процесс прогрессировал. В 55 лет вновь обратился к дерматологу с жалобами на повышенную жирность кожи и увеличение носа. В посеве был обнаружен золотистый стафилококк. Получал различное лечение, в т.ч. антибактериальную терапию, сорбенты. Наружно использовал Левомицетиновый спирт, раствор Зеркалин, мазь Банеоцин, крем Солан-

тра. На фоне лечения состояние кожи практически не менялось. При осмотре кожа рыхлая, гипертрофированная, с бугристой поверхностью, расширенными устьями сальных желез, а также множественные воспалительные папулы и единичные пустулы (Рис. 6).

Нами было принято решение назначить системные ретиноиды (Акнекутан в дозе 16 мг в

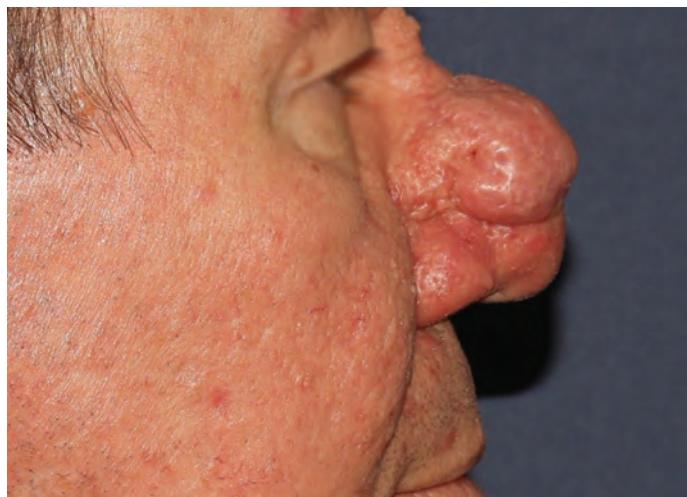


Рис. 6. Пациент К. При первичном осмотре

сутки), наружно гель Клензит-С. Через несколько месяцев воспалительных элементов стало меньше, жирность кожи уменьшилась (Рис. 7).

Однако пациента беспокоило разрастание и увеличение носа. Пациенту рекомендовано хирургическое лечение у пластического хирурга радиоволновым методом под местной анестезией (Рис. 8).

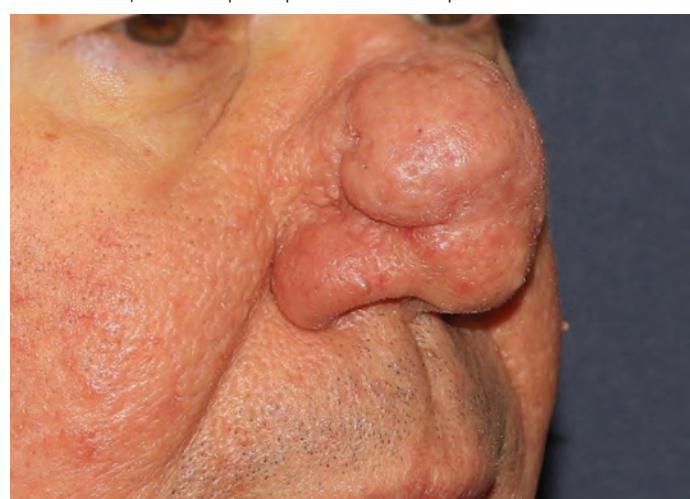


Рис. 7. Пациент К. Во время лечения ретиноидами



Рис. 8. Состояние после хирургического лечения радиоволновым методом



Рис. 9. Пациент К. После лечения у пластического хирурга

Было проведено иссечение изменённых тканей. После операции объемы носа уменьшились, исчезла бугристость, раны зажили первичным натяжением с незначительным образованием рубцов (Рис. 9). Пластика носа не проводилась. Качество жизни пациента резко изменилось. Пациент продолжает лечение у косметолога. Проводится лазерная коагуляция сосудов и лазерная шлифовка. Результатом пациент доволен.

Таким образом, лечением ринофимы может заниматься несколько врачей одновременно: дерматолог, косметолог и пластический хирург. Всё зависит от стадии заболевания и возможностей пациента.

Литература

1. Дерматовенерология от А до Я. Иллюстрированное руководство для врачей. – М.: Издательство БИНОМ, 2021. – 376 с., илл.
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Гольдсмит, Стиве И. Кац и др.; пер. с англ.: Общ. ред. акад. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова: БИНОМ, Лаборатория знаний – 2012. – Т.1. – с. 771.
3. Wiemer D.R. Rhinophyma // Clin. Plast. Surg. –1987.- Vol. 14.- P.357 –365.
4. Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражение кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. – СПб: Наука и Техника, 2011. – 912 с., ил.
5. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. – М.: «Издательство БИНОМ», 2007. – 216 с., ил.
6. Тарасенко Г.Н., Васильеа Е.С., Белякин С.А. Роль патологии пищеварительного тракта и печени в патогенезе розацеа // Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2010.-Т.13.-№ 1.- С.52-54.
7. <https://ru.m.wikipedia.org>. (28.12.2023 г.).
8. <https://ru.pinterest.com/pin/17381148546622574/> «Алкоголь» Серия зарисовок Георгия Карлова 1971-1972 г. (13.02.2024 г.)
9. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.: ил. (Учебн. лит. Для слушателей системы последипломного образования).

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Комаров Р.Н.², Долганов А.А.¹, Плечев В.В.¹, Третьяков Е.Г.³, Ягудин Т.А.¹
МИНИЛАПАРОТОМНЫЙ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЙ ДОСТУПЫ В
ХИРУРГИИ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

¹ ФГБОУ ВО «Клиника БГМУ» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь Войск Национальной Гвардии Российской Федерации», Балашиха, Россия.

Аннотация. В данной статье авторы оценивают эффективность малоинвазивных оперативных доступов к брюшному отделу аорты при аневризмах и синдроме Лериша путем анализа результатов хирургического лечения двух групп пациентов с применением робот-ассистированной аортоподвздошной реконструкции и применением минилапаротомного доступа. Авторами делается вывод о том, что риск развития осложнений при робот-ассистированных оперативных вмешательствах в 7,6 раза (95% Доверительный интервал: 2,3-25,8) выше, чем при минилапаротомном доступе. Робот-ассистированный доступ позволяет сократить время операции и уменьшить объем интраоперационной кровопотери. Преимуществом минилапаротомного доступа является отсутствие конверсий. Данная статья может быть полезна как для начинающих специалистов, так и для опытных, практикующих хирургов.

Ключевые слова: аневризма брюшного отдела аорты, синдром Лериша, робот-ассистированный доступ, мини-доступ, мини-лапаротомия.

Komarov R.N.², Dolganov A.A.¹, Plechev V.V.¹, Tretyakov E.G.³, Yagudin T.A.¹

MINILAPAROTOMIC AND ROBOT-ASSISTED APPROACHES IN ABDOMINAL AORTIC SURGERY

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Clinical Center of BGMU" of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia;

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First MSMU named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³ Federal State Budgetary Institution "Main Military Clinical Hospital of the National Guard Forces of the Russian Federation" Balashikha, Russia.

Abstract. In this article, the author evaluates the effectiveness of minimally invasive surgical approaches to the abdominal aorta in cases of aneurysms and Leriche syndrome by analyzing the surgical outcomes of two groups of patients using robot-assisted aortoiliac reconstruction and minilaparatomic access. The author concludes that the risk of complications with robot-assisted procedures is 7.6 times higher (95% Confidence interval: 2.3-25.8) compared to minilaparatomic access. The robot-assisted approach allows for reduced operation time and decreased intraoperative blood loss. The advantage of the minilaparatomic approach is the absence of conversions. This article can be useful for both novice specialists and experienced, practicing surgeons.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, Leriche syndrome, robot-assisted access, mini-access, mini-laparotomy.

Введение

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты и синдромом Лериша от 2022 года - при лечении пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты во многих случаях используется лапаротомный доступ, однако использование лапароскопических, мини и роботизированных доступов так же рассматривается, но отмечается, что использование мининвазивных методик технически сложно, требует большого опыта в лапароскопической хирургии и должны быть рекомендованы для применения в узкоспециализированных центрах. Не смотря на проделанную работу, в литературе отсутствуют рандомизированные исследования по сравнению тех или иных малоинвазив-

ных доступов, что делает вопрос их сравнения при доступе к брюшному отделу аорты актуальным для современной хирургии.

Цель исследования – оценить эффективность применения робот-ассистированного и мини-лапаротомного доступов у пациентов с патологией брюшного отдела аорты.

Материал и методы

В данную работу включен 31 пациент, из которых 30 (96,7%) мужчин и 1 (3,3%) женщина, со средним возрастом – 64,7 года, в лечении которых был использован робот-ассистированный доступ (I группа) при операциях на брюшной аорте (в 100% у данных пациентов проводилось аортобедренное шунтирование), находившихся на лечении в ФГБОУ ВО «Клиника БГМУ» Минздрава Рос-

сии в период с 2022 по 2023 год и 71 пациент, их которых – 59 (83%) мужчин, 12 (17%) женщин, со средним возрастом 59,5 лет, в лечении у которых был использован мини-лапаротомный доступ (II группа) – в 36,6% случаев пациентам проводилось аортобедренное шунтирование, в 36,6% аортобедренное и аортоподвздошное протезирование, в 26,8% операции по поводу других патологий инфаренального отдела аорты, которые находились на лечении в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России в период с 2018 по 2022 год. В основную группу вошли 102 пациента которым выполнялись данные доступы, в группу сравнения – 31 пациент прооперированных при помо-

щи робот-ассистированного доступа и 71 пациент – с использованием мини-лапаротомного доступа. В группе исследования пациентов, которым проводился робот-ассистированный доступ 67,7% проводилось линейное аортобедренное шунтирование, 32,3% пациентам – аортобедренное бифуркационное шунтирование. В группе исследования пациентам, оперированных с использованием мини-лапаротомного доступа 71 пациентам выполнялось аортобедренное шунтирование/протезирование, из которых 39,4% проводилось линейное аортобедренное шунтирование/протезирование, 60,6% пациентам – аортобедренное бифуркационное шунтирование/протезирование (табл.1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика методов хирургического лечения заболеваний брюшной аорты и используемых доступов в исследуемых группах (n=102)

Хирургическое вмешательство	Робот-ассистированный доступ (n=31)	Мини-лапаротомный доступ (n=71)	Критерий статистической достоверности
	I группа	II группа	
Аортобедренное линейное шунтирование/протезирование	21 (67,7%)	28 (39,4%)	p<0,05
Аортобедренное бифуркационное шунтирование/протезирование	10 (32,3%)	43 (60,6%)	p<0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов хирургического лечения пациентов в исследуемых группах (n=102)

Показатель	Робот-ассистированный доступ (n=31)	Мини-лапаротомный доступ (n=71)	Критерий статистической достоверности
	Группа I	Группа II	
Средняя длительность операции, мин	143,2 мин	268 мин	p<0,05
Осложнения	4 (кровотечение) - 12,9% 6 (тромбэтомия) - 19,3%	3 (инфекционные) - 4,2%	p<0,05
Конверсия (в полную срединную лапаротомию)	3 (9,6%)	0	p<0,05
Смерть	0	0	-
Объем интраоперационная кровопотеря	475,8 мл	970 мл	p<0,05

Результаты

В интра- и послеоперационном периодах группы исследуемых пациентов оценивали по объему интраоперационной кровопотери, средней длительности операции, конверсии (в полную срединную лапаротомию), количеству и характеристикам осложнений (табл. 2).

Оперативное лечение пациентов с применением робот-ассистированного доступа проходило с увеличением частоты конверсии на полную срединную лапаротомию в 9,6% случаев. В группе с использованием мини-лапаротомного доступа – 0%, что является статистически достоверным различием ($p<0,05$).

Показатели средней интраоперационной кровопотери в обеих группах оказались сопоставимы и составила 475,8 мл и 970 мл соответственно.

Средняя продолжительность операций в сопоставимых группах с применением робот-ассистированного доступа оказалась достоверно ниже (143,2 мин), чем в группе с применением мини-лапаротомного доступа (268 мин). Мы связываем это с индивидуальным умением оперирующего хирурга и подготовкой операционной бригады.

Осложнение в раннем послеоперационном периоде отличались по характеру и виду. В группе пациентов с применением робот-ассистированного доступа отмечались послеоперационные осложнения у 32,2% пациентов, из которых у 4 пациентов – 12,9% отмечалось кровотечение, у 6 пациентов – 19,3% тромбоз шунта, что приводило к тому, что пациентам проходилось проводить тромбэктомию. В группе пациентов, которым проводили мини-лапаротомный доступ у 3 пациентов – 4,2% отмечались инфекционные осложнения в виде абсцесса передней брюшной стенки в области послеоперационной раны – 3 человека.

Обсуждение

Несмотря на полувековую историю хирургии инфрааренального отдела аорты, вопрос сравнения мини-лапаротомного и робот-ассистированного доступа все еще открыт и до конца не решен. В доступной научной медицинской литературе публикаций на эту тему все еще недостаточно.

Существуют различные работы, на тему каждого из доступов, так В.Н. Павлов и др. выступают в пользу использования робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci, говоря о том, что данная система является более совершенной, позволяет проводить операции с меньшей кровопо-

терией, травматизацией тканей и все это приводит к сокращению послеоперационного и восстановительного периодов.

Lin J.C. et al. в своей работе показали что у пациентов с осложненным течением окклюзионной болезни или аневризмы аорты роботизированная технология может быть лишь частью арсенала для выбора различных методик хирургического лечения пациентов.

Alimi Y.S. et al. после нескольких экспериментальных исследований по сравнению использования минилапаротомии и лапароскопии при операциях аортобифеморальное шунтирование, минилапаротомный доступ показал преимущество, в виде уменьшения технических трудностей, отсутствия конверсий, время операции и пережатия аорты, а так же койко-день были короче, по сравнению с другими группами исследования.

Общей тенденцией к использованию того или иного доступа, а также полученные результаты, анализ результатов исследования медицинских публикаций, позволяют предполагать, что сравнение различных доступов в хирургии брюшного отдела аорты, требует проведения дополнительных целенаправленных исследований.

Выводы

В ходе проведенной работы по сравнению эффективности двух малоинвазивных доступов нам удалось установить, что средняя длительность операций с применением робот-ассистированного доступа оказалась значительно ниже (143,2 мин), по сравнению с мини-лапаротомным доступом (268 мин). Осложнения были установлены у 10 человек – 32,2% с применением робот-ассистированного доступа, по сравнению с 3 пациентами – 4,2% с мини-лапаротомным доступом, что является статистически достоверно различным показателем. Конверсия наблюдалась исключительно в группе с применением робот-ассистированного доступа – 9,6%. Показатели средней интраоперационной кровопотери составили 475,5мл и 970мл соответственно. В результате хирургическое лечение с применением роботоассистированного доступа является эффективнее в плане сокращения длительности операции, отсутствием инфекционных осложнений и количеством интраоперационной кровопотери. Применение мини-лапаротомного доступа оказалось эффективнее в плане отсутствия конверсии, количеству и проценту осложнений.

Таким образом, как минилапаротомный, так и робот-ассистированный доступы применимы в хирургии инфраrenalного отдела аорты. При этом роботическая методика более трудоемка, сопровождается большим количеством конверсий.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. 2022.
2. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. 2016.
3. Павлов В.Н., Плечев В.В., Сафиуллин Р.И., Ишметов В.Ш., Кашаев М.Ш., Игнатенко П.В. и др. Первичные результаты аорто-бедренного шунтирования с применением робот-ассистированной хирургической системы Da Vinci. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(1):7-13. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-7-13>.
4. Белов Ю.В., Губарев И.А., Салех А.З., Фролов К.Б., Рыбаков К.Н. Дооперационное планирование мини-лапаротомии у больных аневризмами брюшной аорты. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;11:14-18. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011114>.
5. Howard A.Q., Bennett P.C., Ahmad I., Choksy S.A., Mackenzie S.I., Backhouse C.M. Introduction of laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. Br J Surg. 2015;102(4):368-74. DOI: 10.1002/bjs.9714.
6. Lin J.C., Kaul S.A., Bhandari A., Peterson E.L., Peabody J.O., Menon M. Robotic-assisted aortic surgery with and without minilaparotomy for complicated occlusive disease and aneurysm. J Vasc Surg. 2012; DOI: 10.1016/j.jvs.2011.06.103.
7. Kolenbach R. Hand-assisted laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. Semin Laparosc Surg. 2001. PMID: 11441406.
8. Alimi Y.S., Hartung O., Valerio N., Juhan C. Laparoscopic aortoiliac surgery for aneurysm and occlusive disease: when should a minilaparotomy be performed? J Vasc Surg. 2001 Mar;33(3):469-75. doi: 10.1067/mva.2001.111990. PMID: 11241114.
9. Turnipseed W.D. A less-invasive minilaparotomy technique for repair of aortic aneurysm and occlusive disease. J Vasc Surg. 2001 Feb;33(2):431-4. doi: 10.1067/mva.2001.104588. PMID: 11174801.
10. Bakoyiannis C.N., Tsekouras N.S., Georgopoulos S.E., Skrapari I.C., Economopoulos K.P., Tsigris C., Bastounis E.A. Minilaparotomy abdominal aortic aneurysm repair in the era of minimally invasive vascular surgery: preliminary results. ANZ J Surg. 2009 Nov;79(11):829-35. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05111.x. PMID: 20078535.

Контакты авторов:

Третьяков Е.Г.

e-mail: tretiakov27.9@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

Шамес А.Б., Белякин С.А., Балабанов А.С.**ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России, г.Красногорск, Московская область, Россия

Аннотация. Представлен краткий обзор литературных данных по проблеме сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта. Описаны разработанные в последние годы принципы в практике ведения больных с сердечно-сосудистой и гастроинтестинальной коморбидностью.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая и гастроинтестинальная коморбидность.

Shames A.B., Belyakin S.A., Balabanov A.S.**LESIONS OF THE HEART AND BLOOD VESSELS IN DISEASES OF THE DIGESTIVE TRACT (LITERATURE REVIEW)**

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - A.A.Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Russian Ministry of Defense, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia

Abstract. A brief review of the literature data on the problem of combined pathology of the cardiovascular system and digestive tract is presented. The principles developed in recent years in the management of patients with cardiovascular and gastrointestinal comorbidity are described.

Keywords: cardiovascular and gastrointestinal comorbidity.

В практике терапевта, кардиолога и гастроэнтеролога нередко встречаются пациенты, сочетающие заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чаще всего патологии органов пищеварения сопутствуют ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ) и дисциркуляторная энцефалопатия [1]. Во многих исследованиях установлено, что симптомы со стороны ЖКТ встречаются в 2 раза чаще у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и, более того, некоторые расстройства со стороны ЖКТ могут увеличить риск развития ССЗ [2-5]. Выявление более высоких показателей распространенности симптомов заболеваний ЖКТ у пациентов с ССЗ обусловлено рядом причин. Во-первых, существуют одинаковые факторы риска развития как ССЗ, так и гастроинтестинальных заболеваний (курение, ожирение, гиподинамия, сахарный диабет). Во-вторых, пациенты часто предъявляют жалобы, сходные как для кардиоваскулярных, так и желудочно-кишечных заболеваний, что приводит к большому объему диагностических мероприятий, и это, в свою очередь, может стать причиной появления симптомов со стороны ЖКТ или усугублять некоторые ССЗ или индуцировать сердечно-сосудистые симптомы. В-третьих, полипрагмазия с препаратами, используемыми для лечения ССЗ, может вызывать ятрогенные процессы со стороны ЖКТ [5], что приводит к снижению приверженности к лечению

и, возможно, инициирует цикл рецидива/ухудшения ССЗ. И наоборот, некоторые препараты для лечения патологии ЖКТ могут повышать риск ССЗ либо непосредственно, либо через лекарственные взаимодействия.

Распознавание пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологией является важным шагом в их лечении и, как показывают имеющиеся данные, связи между этими состояниями являются сильными и могут влиять на терапевтические решения.

В современной литературе считается, что высокая распространенность атеросклероза предположительно является результатом как традиционных (например, сахарный диабет, дислипидемия), так и нетрадиционных факторов риска, таких как хронические инфекции, приводящие к хроническому воспалению и окислительному стрессу [6]. Эпидемиологические исследования показали корреляцию между атеросклерозом и инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), что подкреплено обнаружением специфической ДНК *H. pylori* в атеросклеротических бляшках и улучшением маркеров воспаления и липидного профиля после эрадикации *H. pylori* [7]. Предполагается, что в атеросклероз, связанный с *H. pylori*, вовлечены множественные механизмы, такие как хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, увеличение агрегации тромбоцитов, гипергомоцистинемия и дислипидемия, однако многоцентровые рандо-

мизированные исследования все еще необходимы, поскольку доказательства, подтверждающие такую корреляцию, неоднозначны [7, 8]. Атеросклероз также связан с хронической инфекцией вируса гепатита С (HCV), вероятно, с его хроническим воспалительным процессом, а не с холестериновым профилем пациента [9]. Кроме того, у пациентов, инфицированных HCV, возможно развитие стеатоза печени и последующего метаболического синдрома, что усугубляет их сердечно-сосудистый риск. Тем не менее, считается, что HCV-инфекция должна рассматриваться как риск развития ССЗ независимо от стеатоза печени, а также тяжести фиброза печени [10]. Кроме того, HCV-инфекция также связана с миокардитом, дилатационной кардиомиопатией и гипертрофической кардиомиопатией [9]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше оценить эту ассоциацию и влияние лечения HCV-инфекции на сердечно-сосудистый риск.

Хроническое воспаление играет важную роль в атеросклеротическом процессе и стабильности бляшек, в предрасположенности к тромбозам и имеет ряд факторов риска, объединяющих их с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – болезни Крона и язвенного колита. Несмотря на то, что нередко оспаривается связь ИБС с ВЗК, наблюдательные исследования показали несколько аспектов корреляции между этими заболеваниями, особенно, у женщин [11]. Дальнейшие проспективные исследования позволят углубить и расширить знания об этой взаимосвязи, целенаправленно воздействовать на факторы риска, а также воспалительную реакцию у пациентов с ВЗК.

Известно, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [12]. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных с ССЗ [13]. Избыточный бактериальный рост и транслокация кишечной флоры приводят к активации системного воспалительного ответа, прочно связанного с патогенезом атеросклероза [12]. Многочисленные связи между измененным кишечным микробным сообществом, метаболитами и восприимчивостью к ССЗ поставили в центр внимания кишечный микробиом как потенциальную новую мишень для терапии [12,13]. Кишечный микробиом путем метаболизма пищевых компонентов приводит к высвобождению короткоцепочечных жирных кис-

лот и способствует важным полезным сердечно-сосудистым эффектам [12]. В то же время, микробиом-зависимый метаболизм может также приводить к образованию метаболитов с потенциальными неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, такими, как триметиламин-N-оксид, индуцирующие развитие атеросклероза и повышающие риск тромбоза [12]. Будущая идентификация продуцируемых микробами метаболитов и исследование их причинной связи с кардиометаболическими заболеваниями, откроет потенциальные возможности по улучшению профилактики и лечения ССЗ. Однако для подтверждения этого нового терапевтического подхода необходимы хорошо обоснованные проспективные интервенционные исследования.

Наиболее распространенной клинически значимой аритмией среди населения в целом является фибрилляция предсердий (ФП), в то время как гастроэфагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) часто диагностируемая патология ЖКТ [14]. ГЭРБ может приводить к ФП, и эта связь, как полагают, включает в себя несколько механизмов: воспаление, аутоиммунитет и обострение вегетативной стимуляции [15]. Несмотря на то, что для установления точной связи между ГЭРБ и ФП по-прежнему необходимы крупные рандомизированные исследования, имеется ряд доказательств того, что лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к конверсии в синусовый ритм и улучшению симптомов ФП; в определенной группе пациентов ИПП позволят добиться результата с меньшим количеством побочных эффектов и меньшими финансовыми затратами [15].

Независимым фактором повышенного риска формирования ССЗ является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), при этом риск смерти от кардиальной патологии может быть выше у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и выраженным фиброзом по сравнению с лицами с начальной стадией заболевания – стеатозом [16]. Пациентов с НАЖБП необходимо рассматривать как лиц высокого кардиоваскулярного риска и, наоборот, наблюдая пациента с ССЗ, нельзя забывать о возможности наличия у него НАЖБП, которая отягощает течение кардиоваскулярной патологии. Подобный «перекрестный» скрининг (у пациентов с НАЖБП на ССЗ, а у пациентов с ССЗ на НАЖБП) входит в современные международные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [17].

Немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП, особенно на этапе стеатоза, является крайне значимой в плане снижения у них риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Лечение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике [18,19]. Необходимость в проведении многокомпонентной лекарственной терапии приводит нередко к снижению их приверженности к лечению в связи с чем, важное значение приобретает концепция мультитаргетной (многоцелевой) терапии, суть которой заключается в применении лекарственных средств, воздействующих на общие звенья патогенеза и приводящих к позитивным изменениям в клинике коморбидной патологии.

В последние годы выработаны принципы в тактике ведения больных с сочетанной патологией [20,21], в частности:

- при назначении пациентам с мультиморбидностью исследований и лечения необходимо тщательно взвесить все риски и преимущества методов, рекомендованных для диагностики и лечения отдельных заболеваний и состояний на индивидуальной основе, обсудить риски и преимущества с пациентом, учитывая его предпочтения;
- стараться обеспечить возможно оптимальное в данном состоянии качество жизни с учетом индивидуальных потребностей человека, его предпочтений в лечении, приоритетов образа жизни и целей, снижения бремени лечения, не-благоприятных явлений и незапланированных госпитализаций;
- оценить преимущества и риски лечения отдельных заболеваний на основании существующих рекомендаций по отдельным заболеваниям;
- улучшить качество помощи за счет координации деятельности отдельных служб;
- при анализе ожидаемых позитивных и негативных эффектов методов лечения (в том числе лекарственными препаратами) использовать базы данных эффективности методов лечения, чтобы найти информацию о клинических исходах, продолжительности клинических испытаний, характеристиках пациентов, включенных в исследования; проанализировать все лекарственные препараты и нефармакологические методы лечения, которые уже получает паци-

ент; еще раз оценить, какие из них могут быть отменены и какие новые методы лечения целесообразно назначить;

- обсуждать с пациентом при использовании лекарственных препаратов возможность прекращения их приема из-за ограниченной пользы, высокого риска развития нежелательных явлений, а также возможность применения нефармакологических методов лечения, как альтернативы некоторым препаратам;
- контролировать выполнение и/или оптимизацию количества назначений как одно из средств по предупреждению полипрагмазии.

Необходимость решения многообразных диагностических, лечебных, профилактических, а нередко и социальных задач у коморбидных пациентов требует участия врачей разных специальностей и работников социальной службы, что возможно при формировании мультидисциплинарной команды [18,19]. В состав команды должны войти терапевт (или гериатр, врач общей практики) и узкопрофильные специалисты (в соответствии с имеющейся у пациента патологией), а также клинический фармаколог, медсестры, работники социальной помощи. Задача команды – разработать в письменном виде индивидуальный план ведения пациента с учетом его предпочтений и приоритетов, функциональных способностей, качества жизни, желаемых результатов лечения и т.д. Индивидуальный план определяет координатора, который обеспечивает так называемую единую точку входа в систему обеспечения потребностей, связанных с мультиморбидностью, для пациента и его семьи. В условиях Российской Федерации функции координатора можно было бы возложить на врача первичного звена: терапевта поликлиники, врача общей практики, семейного врача.

Полноценное лечение коморбидной патологии - одна из наиболее сложных проблем, с которыми сталкивается современная мировая система здравоохранения. Для проверки эффективности и безопасности многокомпонентной лекарственной терапии необходимо проведение специально спланированных исследований с обязательным установлением единых критериев учета комплексной патологии, что позволит разработать более совершенную тактику ведения больных с множественными хроническими заболеваниями.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарис. 2003: 208 с.
2. Brook R.A., Kleinman N.L., Choung R.S., et al. Excess comorbidity prevalence and cost associated with functional dyspepsia in an employed population. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(1):109-18.
3. Wallander M.A., Johansson S., Ruigómez A., et al. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract.* 2007; 24(5):403-11.
4. Pasini G.F., Melchiorre R., Mora A., et al. Dyspeptic syndrome in heart diseases. *G Clin Med.* 1989; 70(2):101-4.
5. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut.* 1994; 35(5):619-24.
6. Sessa R., Pietro M.D., Filardo S., Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue. *World J Clin Cases.* 2014; 2:240-249.
7. Kowalski M., Pawlik M., Konturek J.W., Konturek S.J. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(3): 101-111.
8. Sharma V., Aggarwal A. Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2015; 7: 19-25.
9. Wong R.J., Kanwal F., Younossi Z.M., Ahmed A. Hepatitis C virus infection and coronary artery disease risk: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 1586-1593.
10. Fouad Y.M., Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol.* 2014; 6: 41-54.
11. Andersen N.N., Jess T. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5: 359-365.
12. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19: 576-85.
13. Tang W.H., Hazen S.L. The gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Circulation.* 2017; 135:1008-1010.
14. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837-847.
15. Roman C., Bruley des Varannes S., Muresan L., et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 9592-9599.
16. Domanski J.P., Park S.J., Harrison S.A. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter? *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 427-430.
17. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6):1388-1402.
18. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(S9):29-38
19. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н., Лукьянов М.М. Вопросы организации помощи пациентам с мультиморбидной патологией: аналитический обзор международных и российских рекомендаций. *The Russian Journal of preventive medicine.* 2019;2:107-113.
20. National Guideline Centre. Multimorbidity: clinical assessment and management. London (UK): National Institute for Health and Care E[ellense (NICE). 2016; 23p.
21. Bowling C., Plantinga L., Phillips L., et al. Assotiation of multimorbidity with mortality and healthcare utilization in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2016;65:704-711.

Контакты авторов:*Шамес А.Б.**e-mail: 3hospital@mil.ru***Конфликт интересов:** отсутствует

Сабиров Д.Р., Умаров Б.Я., Юсупова О.Ж.

**Т-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ CAR-T РЕЦЕПТОРОВ.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Национальный Детский медицинский центр, г. Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Данная статья представляет собой обзор литературы и посвящена применению CAR T-клеточной терапии в онкологии. CAR-T-клетки для клинического применения классифицируются как лекарственные средства передовой терапии (ATMP), а их производство регулируется законами и постановлениями регулирующих организаций. T-CAR терапия является достаточно серьезным инструментом в борьбе с онкологическими заболеваниями, что подтверждено рядом зарубежных исследований, однако в ряде стран применение этой технологии невозможно в полной мере ввиду отсутствия должных нормативно-законодательных актов.

Ключевые слова: CAR-T, онкология.

Sabirov D.R., Umarov B.Ya, Yusupova O.J.

**T-CELL THERAPY USING CAR-T RECEPTORS.
(LITERATURE REVIEW)**

National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. This article is a review of the literature and is devoted to the use of CAR T-cell therapy in oncology. CAR-T cells for clinical use are classified as advanced therapy drugs (ATMPs), and their production is regulated by laws and regulations of regulatory organizations. T-CAR therapy is a fairly serious tool in the fight against cancer, which has been confirmed by a number of foreign studies, however, in a number of countries the use of this technology is impossible in full due to the lack of proper regulatory legal acts.

Keywords: CAR-T, major histocompatibility complex, oncology

Т-клеточная терапия с использованием химерных антигенных рецепторов (CAR-T) – это новый класс лекарственных препаратов, генетически модифицированных из Т-клеток. Ожидается, что вскоре на рынок поступят другие формы терапии на основе иммунных эфекторных клеток, изготовленные из других подмножеств иммунных клеток и созданные с использованием других технологий, чем используемые в настоящее время дефектные ретровирусные или лентивирусные векторы. Клеточная иммунотерапия дополняет более широкую область иммунотерапии, в которой теперь используются моноклональные антитела, включая ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунные конъюгаты и би- и триспецифические антитела.

Химерный антигенный рецептор (CAR) представляет собой синтетический трансмембранный белок, экспрессируемый на поверхности иммунных эфекторных клеток (IEC), которые перепрограммируются либо *in vitro*, либо *in vivo* [13–15]. Синтетический CAR включает в себя несколько функциональных доменов. Внеклеточный домен состоит из одноцепочечного вариабельного фрагмента (ScFV) иммуноглобулина и распознает «опухолевый» антиген. Клиническая значимость выбранного опухолевого антигена – минимизировать побочные эффекты «на мишени вне опухоли». Биспецифические и триспецифические

CAR в настоящее время оцениваются в доклинических и ранних клинических исследованиях [1, 32]. Использование домена иммуноглобулина в качестве лиганда целевого антигена означает, что распознавание не ограничивается HLA-антителами (Human Leucocyte Antigen) и что CAR-Т-клетки универсально применимы в отличие от трансгенных Т-клеток рецептора Т-клеток (TCR), которые распознают антигенные пептиды, представленные в контексте определенного главного комплекса гистосовместимости (МНС), что ограничивает клиническое применение подгруппами пациентов с определенным генотипом HLA. Внутриклеточный домен состоит из дзета-цепи компонента CD3+ TCR, который запускает передачу сигнала, когда CAR взаимодействует с целевым лигандом. Трансмембранный область связывает два внеклеточных и внутриклеточных домена через клеточную мембрану и играет важную роль в определении конформации и гибкости CAR, а также его способности эффективно связывать целевые молекулы [4].

Ассоциация только этих трех функциональных доменов характеризовала CAR первого поколения, как описано в оригинальных публикациях [6, 18]. Однако для полной активации Т-клеток требуется добавление одного (CAR второго поколения) или двух (CAR третьего поколения) доменов костиму-

лирующих молекул, таких как CD28, 4-1BB/CD137 или OX40/CD134, которые обеспечивают костимулирующие функции Т-клеток. Одобренные в настоящее время CAR-T-клетки представляют собой CAR-T-клетки второго поколения; Например, CAR в тисагенлеклеуцеле содержит домен 4-1BB, тогда как CAR содержит домен CD28. Природа костимулирующего домена влияет на способность CAR-T-клеток расширяться или сохраняться (ограничивать истощение Т-клеток) *in vivo* после инфузии пациенту, хотя неясно, как это проявляется клинически и влияет на контроль заболевания, возникновение побочных эффектов, и общая выживаемость из-за отсутствия прямого сравнения одобренных продуктов. Наконец, для доклинических проектов были разработаны CAR-T-клетки четвертого поколения. Эти клетки, называемые Т-клетками, перенаправленными на универсальное цитокиновое уничтожение (TRUCKS), кодируют не только CAR (обычно с одним костимулирующим доменом, как в CAR второго поколения), но также цитокин, интерлейкин, провоспалительный лиганд или хемокин, который будет противодействовать иммуносупрессивному микроокружению, преобладающему в большинстве солидных опухолей [6-9].

Когда CAR взаимодействует со своим лигандом, передача сигнала включает несколько компонентов естественного TCR. К ним относятся такие молекулы, как специфичная для лимфоцитов протеинкиназа (LCK). Некоторые компоненты сигнального каскада активируются с помощью существующих лекарств, что открывает возможности для фармакологической модуляции активности CAR *in vivo*, например, как описано с помощью ингибиторов тирозинкиназы [3, 4, 22, 36, 37]; это представляет собой привлекательную альтернативу включению суицидного гена в конструкцию CAR [8, 9, 30]. Синтетическая биология, примененная к области CAR-T-клеток, привела к созданию комбинаторных конструкций распознавания антигенов. Стратегия ворот «ИЛИ» (т.е. CD19 и CD22) позволяет активировать CAR-T-клетки после распознавания по крайней мере 1 из 2 целевых антигенов, тем самым снижая риск уклонения рака от иммунного ответа. Стратегии «ИЛИ» и «НЕ» предназначены для улучшения профиля безопасности CAR-T-клеток, поскольку опухолевые и здоровые клетки могут различаться CAR-T-клетками на основе характера экспрессии двух антигенов [37].

Генная инженерия аутологичных или аллогенных иммунных эффекторных клеток

Производство иммунных эффекторных клеток (T- или NK-клеток) с последовательностями ДНК, кодирующими CAR, требует эффективных и безопасных процедур генной инженерии. Для этой цели подходящий генетический вектор выбирается в соответствии с многочисленными факторами, включая способность упаковки векторного генома, клеточный тропизм, геномную интеграцию, иммунотоксичность и другие факторы. В клинических исследованиях уже более 20 лет успешно используются геномы, интегрирующие вирусные векторы, в частности векторы на основе представителей семейства Retroviridae, такие как ретровирусы и лентивирусы. Эти векторы содержат геном РНК, который при транскрипции в двухцепочечную ДНК с помощью обратной транскриптазы интегрируется в геном трансдущированной клетки [3].

Для обеспечения безопасного использования таких интегрирующих векторов принимаются некоторые меры предосторожности. Во-первых, вирусный геном разделяется на три различные конструкции экспрессии, чтобы снизить риск событий рекомбинации, восстанавливающих репликационно-компетентные вирусы. Во-вторых, длинные концевые повторы (LTR) с их последовательностями энхансера/промотора удаляются, в результате чего образуются самоинактивированные (SIN) векторы, позволяющие избежать трансактивации клеточных генов вблизи места интеграции вируса. В-третьих, вирусная оболочка псевдотипирована гетерологичными гликопротеинами, такими как вирус лейкемии гиббоновых обезьян [12].

Вирусные векторы претерпели несколько поколений модификаций и классифицируются в соответствии с их упаковочной плазмидой. Во время производства использование усилителей трансдукции, включая катионные полимеры, липиды и пептиды, такие как ретронектин или векторофузин-1, который представляет собой богатый гистидином катионный амфипатический короткий пептид [10-12], повышает эффективность трансдукции.

Ретровирусные векторы, модифицированные LTR вируса миелопролиферативной саркомы и улучшенной 5'-нетранслируемой областью, называемые ретровирусными векторами MP71, могут достигать высокой эффективности трансдукции в Т-клетках человека. В то время как ретровирусные

векторы для интеграции требуют активно делящихся клеток, лентивирусные векторы обладают способностью трансдудировать неделящиеся или медленно пролиферирующие клетки и в настоящее время все чаще используются для генетической модификации Т-клеток в клинических испытаниях. Циклические Т-клетки могут эффективно завершить процесс обратной транскрипции вирусного вектора, облегчить импорт ядра и усилить экспрессию трансгена. Получение высоких титров вируса и, в конечном итоге, достаточной частоты трансдукции для производства CAR-T-клеток в клинических масштабах, а также сохранение фенотипа и функциональных свойств Т-клеток после трансдукции остается проблемой. Несмотря на интеграцию вектора в геном хозяина, Т-клетки имеют незначительный риск трансформации; до сих пор при терапии на основе Т-клеток не наблюдалось лейкемии [27].

В качестве альтернативы для переноса в гемопоэтические клетки можно использовать искусственные вирусоподобные частицы (VLP), псевдотипированные VSV-G [21]. ДНК, упакованная в векторы-транспозоны, такие как «Спящая красавица» и piggyBac, переносится в Т-клетки посредством электропорации [16-19]. Генная инженерия на основе транспозонов не требует трудоемкого и дорогостоящего производства вирусов и все чаще рассматривается для клинического производства CAR-T-клеток [15].

В отличие от интеграции технологий переноса ДНК, перенос мРНК посредством электропорации или трансфекции, опосредованной катионными липидами, приводит к образованию Т-клеток с временной экспрессией CAR в течение нескольких дней [23-25]. Такие временные подходы CAR-T-клеток были исследованы и обнаружили, что они вызывают противоопухолевую реактивность в течение ограниченного времени, чтобы избежать каких-либо нежелательных эффектов у пациентов; однако зарегистрировано очень мало клинических испытаний с использованием РНК-модифицированных CAR-T-клеток.

Редактирование генома – это будущий инструмент для конструирования CAR-T-клеток с использованием специфических эндонуклеаз, включая мегануклеазы (MGN), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN), нуклеазы megaTAL, нуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN) и, с недавних пор, кластеризованные с регулярным расположением промежутков. нуклеазы,

ассоциированные с короткими палиндромными повторами (CRISPR)-Cas9 (Pavlovic et al. 2020). Эти технологии позволяют вставлять определенную последовательность ДНК в заранее определенное место, например, в эндогенный генетический локус. Хотя редактирование генома первичных Т-клеток эффективно применяется для модификации гемопоэтических или мезенхимальных стволовых клеток в течение многих лет, лишь недавно оно было успешно применено для эффективной инженерии CAR-T-клеток. Примерами потенциального клинического применения являются воздействия на соответствующие гены запрограммированной гибели клеток-1 (PD1, CD279), а- и р-цепи Т-клеточного рецептора (TCR), CD52, человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) и р2-микроглобулин (p2M).

Одним из основных применений редактирования генома является создание готовых аллогенных CAR-T-клеток, чтобы избежать определенных ограничений, связанных с аутологичными Т-клетками, таких как персонализированный производственный процесс, несколько недель времени, необходимые для производства, и риск производственный сбой. Такие аллогенные CAR-T-клетки были созданы путем генетического устранения константного локуса TRAC и/или HLA с поверхности Т-клеток, что снизило риск реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжения аллотрансплантата. В частности, Торикаи и др. комбинированный перенос генов на основе транспозонов «спящей красавицы» с ZFN-опосредованной делецией а- и р-цепей TCR [34,35]; последующие подходы также устранили эндогенный TCR (19,27-30). TALEN-опосредованный нокаут TRAC/CD52 CD19-специфичных CAR-T-клеток (UCART19) был назначен двум пациентам с рецидивом ОЛЛ в исследовании для проверки концепции, и о РТПХ не сообщалось [26]. Несколько подходов с использованием ZFN и CRISPR/Cas9, включая варианты редактирования оснований, были использованы для устранения экспрессии HLA класса I путем нацеливания на p2M [36] и устранения трансактиватора HLA класса II СИТА [16], все из которых снижали риск отторжения аллогенных CAR-T-клеток. Чтобы уменьшить РТПХ и братоубийство, локус CD7 разрушали вместе с редактированием TRAC [2,9,11]. Устранение гена рецептора TGF-р или PD-1 повысило противоопухолевую активность CAR-T-клеток за счет снижения репрессии со стороны стромы опухоли [33].

Редактирование генома также использовалось для вставки последовательности ДНК, кодирующей CAR, в локус TCR а [7], тем самым используя механизм экспрессии TCR для правильно регулируемой экспрессии CAR. Аналогичным образом, ДНК, кодирующая CAR, была вставлена в локус TCR а, а ДНК, кодирующая IL-12, была вставлена в локус IL2Ra или PDCD1, что привело к перенаправленной CAR активации Т-клеток наряду с секрецией IL-12 [29-31]. Такие подходы к редактированию генома могут быть применены для нацеливания на другие сигнальные пути для создания CAR-Т-клеток с терапевтическим эффектом строго регулируемым образом. В настоящее время большинство этих технологий редактирования исследуются на моделях мышей или на очень ограниченном числе пациентов, что затрудняет сделать окончательный вывод относительно безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе.

Что определяет хороший опухолевый антиген?

По сравнению со стандартными противораковыми методами лечения, такими как химиотерапия, низкомолекулярные ингибиторы и лучевая терапия, Т-клеточная иммунотерапия имеет преимущества, заключающиеся в высокой степени специфичности и продолжительности ответа, обычно связанных с клеточной терапией. Функциональная специфичность Т-клетки определяется ее рецептором распознавания антигена и антигеном-мишенью [3, 5, 8].

Большинство CAR-Т-клеток, применяемых в настоящее время в клинической практике, распознают не опухолеспецифические целевые антигены, а пан-В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22) или антигены созревания (например, BCMA), которые представляют собой обильно экспрессируемые на клеточной поверхности молекулы, как злокачественные, так и нормальные клетки [15,29]. На самом деле это только «идеальные» или «хорошие» опухолевые антигены, поскольку истощение нормальных В-клеток обычно хорошо переносится. В отличие от эндогенных Т-клеточных рецепторов (TCR), которые ограничены HLA и распознают комплексы пептид-МНС на поверхности клетки-мишени, CAR распознают внеклеточные, мембраносвязанные мишени. Обычно это неполиморфные белки или гликопротеины. Это преимущество перед распознаванием, опосредованным TCR, поскольку терапия CAR-Т-клетками не ограничивается типом HLA пациента [22].

Что определяет «хороший» опухолевый антиген для распознавания CAR-Т-клеткой?

1. Внеклеточная экспрессия (т.е. экспрессируется на поверхности клетки и легко доступна)
2. Равномерная или последовательная экспрессия на всех злокачественных клетках
3. Не подлежит понижающей регуляции или удалению (т. е. нет вариантов выхода). Это происходит только в том случае, если антиген является молекулой, имеющей решающее значение для поддержания злокачественной популяции.
4. Должны экспрессироваться на злокачественных стволовых клетках и не должен экспрессироваться на клетках нормальных тканей, по крайней мере, в несущественных нормальных тканях (т.е. специфичных для опухоли).

Опухолеспецифические антигены (TSA)

TSA высокоспецифичны и обычно возникают в результате генетических мутаций внутри злокачественных клеток, которые приводят к появлению неоантигенов, отсутствующих в нетрансформированных (незлокачественных) клетках [31]. По определению, существует низкая вероятность «целевой внеопухолевой» токсичности, поскольку опухолевый антиген не экспрессируется на нормальных клетках. В результате СВК или перекрестной реактивности рецепторов могут возникать токсичности, направленные против опухоли, и токсичности, не направленные к цели. К сожалению, неизвестны неполиморфные опухолеспецифические внеклеточные антигены-мишени. Единственными высокоспецифичными внеклеточными антигенами-мишениями опухоли являются неопептиды [33].

Недавние исследования показали, что одновременное воздействие на два или более целевых антигена может улучшить специфичность опухоли и снизить риск утечки антигена [4, 5, 32]. В таких случаях один целевой антиген может быть специфичным для линии, но не специфичным для опухоли, но комбинация может быть специфичной для опухоли. Для полной активации CAR-Т-клеток клетка-мишень должна экспрессировать оба целевых антигена (т. е. комбинированную экспрессию антигена). Ожидается, что этот подход не снизит риск СВК, и трудно оценить риск «целевой внеопухолевой» токсичности, которая будет зависеть

от способности CAR-T-клеток различать клетки с комбинированными или одиночными клетками. экспрессия антигена. В этом случае существует потенциальный риск «нечелевой внеопухоловой» токсичности для отдельных антигенов (экспрессия одного антигена в нормальных клетках или аберрантная экспрессия антигена в нормальных клетках) [25].

Линейно-специфичные и дифференцировочные антигены

Эти антигены обычно являются мишенью CAR-T-клеток и включают CD19, CD20, CD22 и BCMA, которые являются антигенами линии В-клеток. Специфические для линии антигены могут быть оптимальными мишениями в случае опухолей, связанных с клеточными линиями и/или тканями, которые не являются избыточными или временно заменяемыми, такими как линии В-клеток, плазматические клетки и клетки щитовидной железы, предстательной железы и яичников. В этих обстоятельствах их функцию можно восстановить повторным терапевтическим вмешательством. Например, выраженная В-клеточная лимфопения после терапии CD19 CAR-T-клетками может привести к гипогаммаглобулинемии и отсутствию или нарушению реакции на вакцину, что требует длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Более поздние разработки, направленные на создание.

CAR-T-клетки для лечения ОМЛ и других миелоидных злокачественных новообразований нацелены на дифференцировочные и специфичные антигены (например, CD33 и CD123), но имеют риск глубокой цитопении или аплазии костного мозга и зависят от способности впоследствии заменять гемопоэтические стволовые клетки и миелоидные предшественники [10]. В недавних доклинических исследованиях была предпринята попытка точно настроить реакцию CAR-T-клеток посредством включения механизмов аварийного переключения [20-23]. В случае антигенов, специфичных для линии, обычным является токсичность «на мишени вне опухоли», приводящая к истощению специфических клеточных линий или других клеток в случае аберрантной экспрессии антигена. СВК может быть распространенным явлением, отчасти из-за широкой экспрессии антигенов как в нормальных, так и в злокачественных клетках.

Линейно-специфичные полиморфные/гетерогенные антигены

Эти целевые антигены аналогичны антигенам, специфичным для линии (выше), с тем преимуществом, что только часть системы удаляется (после нацеливания на CAR-T-клетки) из-за внутренней гетерогенности или экспрессии антигена. Примеры включают нацеливание на подклассы иммуноглобулинов или легкие цепи кappa и лямбда в ассоциации с рецепторами иммуноглобулинов.

ВЫВОДЫ:

1. CAR-T-клетки для клинического применения классифицируются как лекарственные средства передовой терапии (ATMP), а их производство регулируется законами и постановлениями регулирующих организаций таких как Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), а также федеральными и региональными властями стран. Клетки CAR-T должны производиться с соблюдением надлежащей производственной практики (GMP) и определяются как мощные продукты, изготовленные безопасным образом в соответствии со стандартизованными методами в тщательно контролируемых, воспроизводимых и проверяемых условиях.
2. Производство CAR-T-клеток осуществляется в течение примерно 8–12 дней в лабораториях с чистыми помещениями, одобреными с GMP, в закрытой или функционально закрытой системе для снижения риска загрязнения продукта.
3. Исходный материал для CAR-T-клеток включает CD3+ Т-клетки, полученные в результате не мобилизованного лейкофереза. Должны быть определены обязательные требования академических производителей к лейкоферезу для общего количества ядроодержащих клеток (TNC) и CD3+ Т-клеток.
4. T-CAR терапия является достаточно серьезным инструментом в борьбе с онкологическими заболеваниями, что подтверждено рядом зарубежных исследований, однако в ряде стран применение этой технологии не возможно в полной мере ввиду отсутствия должных нормативно-законодательных актов.

Литература

5. Bielamowicz K., Fousek K., Byrd T.T., Samaha H., Mukherjee M., Aware N., et al. Trivalent CAR-T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2018;20(4):506-18.
6. Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 1987;329(6139):506-12.
7. Casucci M., Nicolis di Robilant B., Falcone L., Camisa B., Norelli M., Genovese P., et al. CD44v6- targeted T cells mediate potent antitumor effects against acute myeloid leukemia and multiple myeloma. *Blood*. 2013;122(20):3461-72.
8. Chmielewski M., Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1145-54.
9. Dai H., Wu Z., Jia H., et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):30.
10. Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):720-4.
11. Eyquem J., Mansilla-Soto J., Giavridis T., et al. Targeting a CAR-T to the TRAC locus with CRISPR/ Cas9 enhances tumour rejection. *Nature*. 2017;543:113-7.
12. Garcia K.C., Degano M., Stanfield R.L., et al. An alphabeta T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science*. 1996;274(5285):209-19.
13. Gargett T., Brown M.P. The inducible caspase-9 suicide gene system as a “safety switch” to limit on- target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells. *Front Pharmacol*. 2014;5:235.
14. Gill S., Tasian S.K., Ruella M., et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood*. 2014;123:2343-54.
15. Gomes-Silva D., Srinivasan M., Sharma S., et al. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies. *Blood*. 2017;130:285-96.
16. Jamali A., Kapitza L., Schaser T., et al. Highly efficient and selective CAR-gene transfer using CD4- and CD8-targeted lentiviral vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13:371-9.
17. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR-T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5.
18. June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
19. June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73.
20. Kagoya Y., Guo T., Yeung B., et al. Genetic ablation of HLA class I, class II, and the T-cell receptor enables allogeneic T cells to be used for adoptive T-cell therapy. *Cancer Immunol Res*. 2020;8:926-36.
21. Kebriaei P., Singh H., Huls M.H., et al. Phase I trials using sleeping beauty to generate CD19-specific CAR-T cells. *J Clin Invest*. 2016;126:3363-76.
22. Kuwana Y., Asakura Y., Utsunomiya N., Nakanishi M., Arata Y., Itoh S., et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;149(3):960-8.
23. Legut M., Dolton G., Mian A.A., et al. CRISPR-mediated TCR replacement generates superior anticancer transgenic T cells. *Blood*. 2018;131:311-22.
24. Loff S., Dietrich J., Meyer J.E., et al. Rapidly switchable universal CAR-T cells for treatment of CD123-positive leukemia. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;17:408-20.
25. Mangeot P.E., Risson V., Fusil F., et al. Genome editing in primary cells and in vivo using viral- derived nanoblades loaded with Cas9-sgRNA ribonucleoproteins. *Nat Commun*. 2019;10:45.
26. Mestermann K., Giavridis T., Weber J., Rydzek J., Frenz S., Nerreter T., et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR-T cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(499):eaau5907.
27. Miliotou A.N., Papadopoulou L.C. In vitro-transcribed (IVT)-mRNA CAR-T therapy development. *Methods Mol Biol*. 2020;2086:87-117.
28. Osborn M.J., Webber B.R., Knipping F., et al. Evaluation of TCR gene editing achieved by TALENs, CRISPR/Cas9, and megaTAL nucleases. *Mol Ther*. 2016;24:570-81.
29. Pavlovic K., Tristan-Manzano M., Maldonado-Perez N., et al. Using gene editing approaches to fine-tune the immune system. *Front Immunol*. 2020;11:570672.
30. Qasim W., Zhan H., Samarasinghe S., et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR-T cells. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaj2013.
31. Roth T.L., Puig-Saus C., Yu R., et al. Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting. *Nature*. 2018;559:405-9.
32. Sachdeva M., Busser B.W., Temburni S., et al. Repurposing endogenous immune pathways to tailor and control chimeric antigen receptor T cell functionality. *Nat Commun*. 2019;10:5100.
33. Sadelain M., Riviere I., Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature*. 2017;545:423-31.
34. Sakemura R., Terakura S., Watanabe K., Julamanee J., Takagi E., Miyao K., et al. A Tet-On inducible system for controlling CD19-chimeric antigen receptor expression upon drug administration. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(8):658-68.
35. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348:69-74. Schumacher TN, Schreiber RD. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:172-200.
36. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., Zhu F., Szabo A., Keever-Taylor C.A., et al. Bispecific anti- CD20, anti-CD19 CAR-T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat Med*. 2020;26(10):1569-75.

-
37. Tang N., Cheng C., Zhang X., et al. TGF-beta inhibition via CRISPR promotes the long-term efficacy of CAR-T cells against solid tumors. *JCI Insight*. 2020;5:e133977.
 38. Torikai H., Reik A., Liu P.Q., et al. A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR. *Blood*. 2012;119:5697-705.
 39. Webber B.R., Lonetree C.L., Kluesner M.G., et al. Highly efficient multiplex human T cell engineering without double-strand breaks using Cas9 base editors. *Nat Commun*. 2019;10:5222.
 40. Weber E.W., Lynn R.C., Sotillo E., Lattin J., Xu P., Mackall C.L. Pharmacologic control of CAR-T cell function using dasatinib. *Blood Adv*. 2019;3(5):711-7.
 41. Weber E.W., Maus M.V., Mackall C.L. The emerging landscape of immune cell therapies. *Cell*. 2020;181(1):46-62.
-

Контакты авторов:

Сабиров Джаконгир Рузиеевич
e-mail: gocjahongir@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

Ахиев М.И., Китаев В.М., Бадуров Б.Ш.**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕДИАСТИНИТА ПРИ РАНЕНИЯХ СРЕДОСТЕНИЯ**

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

Аннотация. На основании КТ исследования 23 раненых с проникающими ранениями грудной полости и средостения изучены КТ признаки острого медиастинита и их динамика. Уточнены КТ симптомы, характерные для медиастинита верхнего и нижнего этажей средостения.

Ключевые слова: ранение средостения; острый медиастинит; КТ диагностика медиастинита; КТ симптомы медиастинита.

Akhiev M.I., Kitaev V.M., Badurov B.Sh.**X-RAY DIAGNOSIS OF MEDIASTINITIS IN MEDIASTINAL INJURY**

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

Abstract. Based on CT examination of 23 wounded with penetrating wounds of the thoracic cavity and mediastinum, CT signs of acute mediastinitis and their dynamics were studied. CT scan of the symptoms characteristic of mediastinitis of the upper and lower floors of the mediastinum has been clarified.

Keywords: mediastinal injury; acute mediastinitis; CT diagnosis of mediastinitis; CT symptoms of mediastinitis.

Актуальность

В военных конфликтах медиастиниты встречаются как осложнение при ранениях пищевода, шеи и средостения [1, 8, 11]. Развитию медиастинита в этих случаях способствует бактериальное заражение, обширная медиастинальная травма, гематома и некроз клетчатки средостения, как следствие свойств огнестрельного ранения. Вследствие жизнедеятельности гнилостной, иногда анаэробной флоры раны клетчатка быстро пропитывается гноем, прогрессирует некроз и воспаление переходит в гнилостно-некротический процесс. Своевременно выполненное хирургическое лечение ран сводит к минимуму возникновение осложнения, поэтому диагностике должно уделяться особое внимание [3]. Вместе с тем до 70% авторов отмечают трудность раннего выявления этого осложнения, поскольку типичные клинические симптомы медиастинита перекрываются симптомами тяжелого ранения, поэтому рентгенологической диагностике развития медиастинита придается особое значение [4-7, 9]. Однако в литературных источниках проблеме КТ диагностике медиастинитаделено недостаточно внимания. Большинство публикаций посвящено эпидемиологии и лечению [2, 10, 11], а вопросы диагностики ограничиваются описанием отдельных случаев. В этой связи дальнейшая разработка вопросов КТ диагностики медиастинита весьма актуальна.

Цель исследования. Изучить изменения в

рентгенологической картине средостения при проникающих ранениях и на этой основе выявить КТ симптомы развития медиастинита.

Материал и методы

Для изучения рентгенологической картины средостения обследованы три группы раненых. Первая – контрольная группа в количестве 30 человек представлена военнослужащими мужчинами с проникающими ранениями грудной полости без повреждения средостения. Средний возраст 33 года. Другие две группы – основные. Они составлены из раненых с проникающими ранениями средостения в количестве 23 человек, средний возраст 32 года. Критерием исключения служило наличие проникающего ранения перикарда и сердца. Из 23 раненых основной группы в 14 наблюдениях ранение средостения протекало без осложнений, эти лица были включены в первую основную группу. У остальных 9 ранение осложнилось медиастинитом. Эти пациентов были включены во вторую основную группу. Пациентам всех групп проводили КТ исследование на мультидетекторных компьютерных томографах в спиральном режиме по программе исследования грудной полости. Параметры сканирования были единообразные во всех исследованиях: напряжение трубки 120 кВ, ток трубки 100-500 мАс; pitch 1,25 мм; толщина реконструкции 1,0 мм. Анализ КТ изображений включал определение ширины средостения и измерение деснитометрического показателя (ДП) жировой клетчатки на

верхнем и нижнем этажах средостения. В основных группах проводили дополнительные измерения на уровне ранения средостения.

Полученные результаты и их обсуждение

В контрольной группе средние значения поперечного размера и денситометрического показателя жировой клетчатки средостения на уровне верхней, средней и нижней частей грудного отдела пищевода показаны в табл. 1.

Как видно из таблицы, ширина неповрежденного средостения уменьшалась в каудальной направлении. На уровне рукоятки грудины среднее значение ширины составляло 45 мм, в самом нижнем

отделе – 17 мм. Во всех случаях боковые границы средостения не выходили за контур рукоятки грудины. Денситометрический показатель жировой клетчатки средостения существенно не менялся, но в верхнем отделе был несколько выше, что можно объяснить большим присутствием в этом отделе сосудистых элементов.

Ниже представлены результаты анализа изображений раненых основных групп. Средние значения измерений при ранениях верхнего и нижнего этажей средостения без развития медиастинита и их динамика показаны в таблицах 2, 3 и на рисунках 1, 2.

Таблица 1

Средние значения поперечного размера и денситометрического показателя жировой клетчатки средостения при ранениях легкого

Ширина средостения (мм)			ДП жировой клетчатки (HU)		
Верхняя часть. Уровень рукоятки грудины	Нижний этаж средостения		Верхний этаж	Нижний этаж	
	Уровень главных бронхов	Наддиафрагм. уровень		Уровень главных бронхов	Наддиафрагм. уровень
45	36	17	-95	-108	-105

Таблица 2

Динамика ширины и денситометрического показателя жировой клетчатки верхнего этажа средостения у раненых первой основной группы (n = 14)

Показатели	Значения нормы	Дни проведения КТ после ранения						
		3	6	9	12	15	19	23
Ширина (мм)	45	69	62	59	68	60	56	54
ДП (HU)	-95	28	20	22	46	24	-4	-17

Таблица 3

Динамика ширины и денситометрического показателя жировой клетчатки нижнего этажа средостения у раненых первой основной группы (n = 14)

Показатели	Значения нормы	Дни проведения КТ после ранения				
		1	4	8	18	29
Ширина (мм)	36	101	75	79	49	31
ДП (HU)	-108	-34	-67	-60	-63	-77

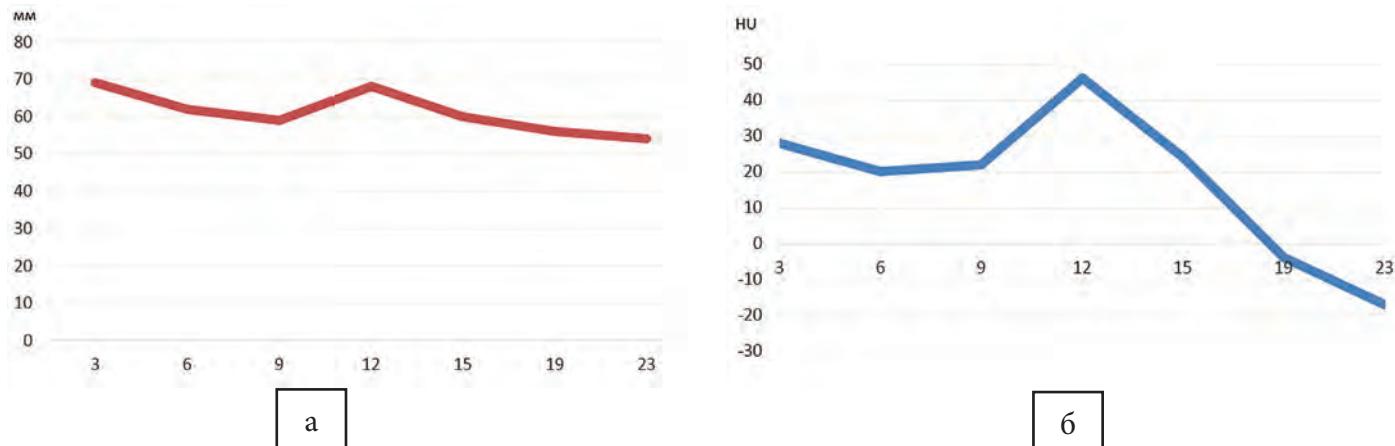


Рис. 1. а) Динамика средних значений ширины средостения по дням б) Динамика средних значений ДП жировой клетчатки по дням

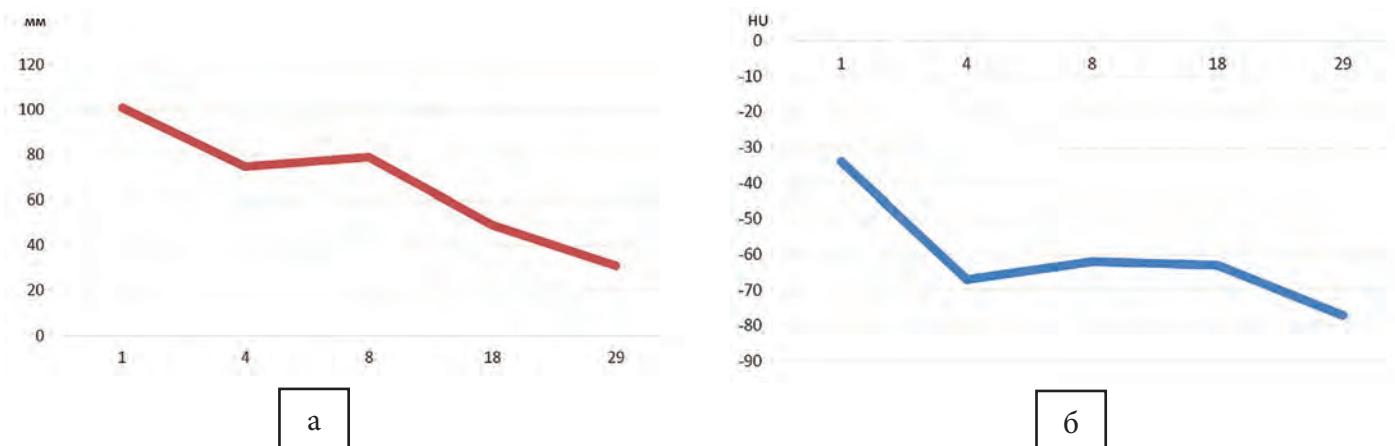


Рис. 2. а) Динамика средних значений ширины средостения по дням б) Динамика средних значений ДП жировой клетчатки по дням

Из таблиц видно, что после ранения происходило увеличение поперечного размера средостения и повышение ДП жировой клетчатки. Эти изменения у всех раненых определялись при первичном исследовании и прослеживались на протяжении 10-12 дней. Они были обусловлены первичным разрушением, отеком, скоплениями воздуха и кровоизлияниями в области ранения. Показатели измерений не характеризовались равномерным снижением. На графиках хорошо видно, что снижение показателей прерывалось их подъемом, который совпадал с временным периодом хирургических операций по поводу удаления осколков. Этот период соответствовал 4-10 дням от поступления на этап специализированной медицинской помощи. В дальнейшем продолжалось плавное восстановление показателей до нормальных значений, и структура жировой клетчатки постепенно достигала нормальных показателей.

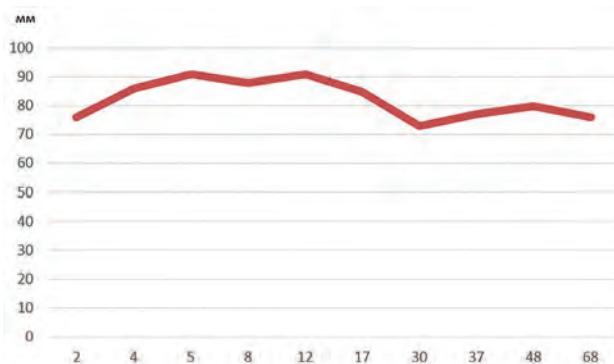
Анализ КТ изображений при ранениях средостения второй основной группы показал, что во всех

наблюдениях медиастинит развился вследствие повреждения пищевода. Раненых с повреждением верхней части пищевода было 4, средней 2 и нижней 3. Ранения верхнего отдела средостения с повреждением пищевода (4 человека) протекали наиболее тяжело, что связано с наличием в этой области фасциально-клетчаточных пространств, сосудов и активной резорбции продуктов жизнедеятельности бактерий. Воспалительный процесс охватывал клетчатку шеи и верхнего средостения, занимая как передний, так и задний отделы. На КТ воспалительный процесс отображался нарастающим расширением верхнего этажа средостения и увеличением денситометрического показателя жировой клетчатки. Пик развития указанных изменений приходился на 5-12 дни после ранения. Нормализация рентгенологической картины наступала к сороковому-пятидесятым днем после ранения. Средние значения измерений при развитии медиастинита верхнего этажа средостения показаны в таблице 4 и рисунке 3.

Таблица 4

Динамика ширины средостения и денситометрического показателя жировой клетчатки при медиастините верхнего этажа средостения

Показатели	Значения нормы	Дни проведения КТ после ранения									
		2	4	5	8	12	17	30	37	48	68
Ширина (мм)	45	70	86	91	88	91	85	73	77	80	76
ДП (HU)	-95	-109	-58	-57	-54	-68	-74	-95	-98	-101	-105



а



б

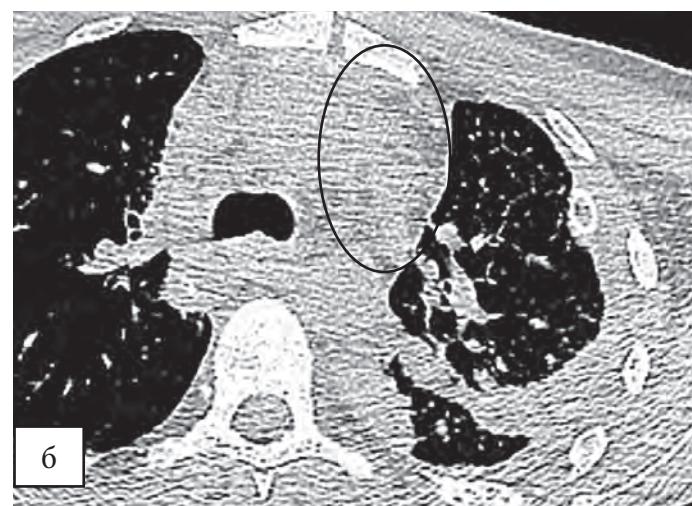
Рис. 3. а) Динамика средних значений ширины средостения по дням б) Динамика средних значений ДП жировой клетчатки по дням

Расширение средостения также было обусловлено отеком и в значительной части скоплениями воздуха. Хорошо известно, что при ранении легкого воздух часто проникает в средостение, от чего объем средостения увеличивается, средостение расширяется. Но этот признак не имеет диагностического значения. На медиастинит указывает нарастающий отек жировой клетчатки средостения, при котором наряду с увеличением объема,

увеличивается денситометрический показатель жировой ткани. Повышенная плотность жировой клетчатки прослеживалась на протяжении от 20 до 30 дней. При этом в жировой клетчатке появлялась беспорядочная неоднородность в виде более плотных узелков и линейных структур, что являлось отображением появления лимфатических узлов и уплотнения соединительной ткани вдоль лимфатических сосудов (рис. 4).



а



б

Рис. 4. Осколочное ранение средостения. а) Расширение верхнего этажа средостения, уплотнение жировой клетчатки и скопление пузырьков воздуха. б) Беспорядочная неоднородность в виде более плотных узелков и линейных структур (обведен овалом)

Лимфатические узелки в начальной фазе развития воспаления отображались мелкими уплотнениями, а по мере прогрессирования процесса приобретали типичную овальную форму. В развернутой стадии медиастинита образовывались жидкостные скопления, в которых при наличии воздуха формировался горизонтальный уровень (рис. 5).

В нижнем этаже средостения медиастинит диагностирован у 5 раненых. В двух наблюдениях причиной являлось ранение средней и в трех – ниж-

ней частей грудного отдела пищевода. Характерно, что у всех 5 пациентов диагностика повреждения пищевода запаздывала и перфорация обнаруживалась в периоде от 5 до 21 дня после ранения. Это объяснялось наслоением симптомов тяжелого ранения легкого, а также ослабленным вниманием к признакам повреждения пищевода. Показатели размеров и денситометрии верхней и дистальной половин нижнего этажа средостения и их динамика по дням от момента ранения показаны в таблицах 5, 6 и рисунках 6, 7.

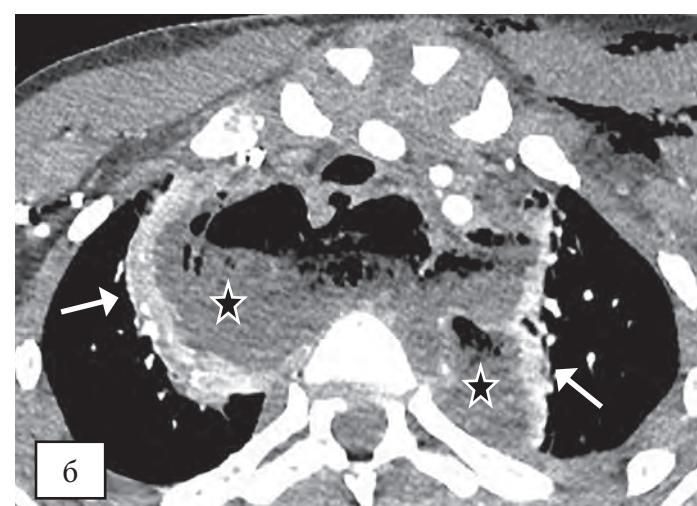


Рис. 5. МВ проникающее ранение легкого и средостения. а) Верхний этаж средостения расширен, жировая клетчатка уплотнена, имеются скопления воздуха. В структуре жировой ткани определяются увеличенные и уплотненные лимфатические узлы (стрелки). б) Контрастное усиление. Значительное расширение средостения. Отчетливо видны осумкованные скопления, содержащие жидкость с горизонтальным уровнем и газ (обозначены звездочками). Плащевой слой паренхимы легкого, прилежащий к средостению, сдавлен и накапливает контрастный препарат (стрелки).

Таблица 5

Размер и денситометрический показатель жировой клетчатки верхней половины нижнего этажа средостения при медиастините

Показатели	Значения нормы	Дни проведения КТ после ранения					
		5	21	23	25	30	37
Ширина (мм)	36	56	66	72	74	67	61
ДП (HU)	-108	-19	-4	-2	+4	-22	-30

Таблица 6

Размер и денситометрический показатель жировой клетчатки при медиастините нижней половины нижнего этажа средостения

Показатели	Значения нормы	Дни проведения КТ после ранения							
		16	19	24	30	32	34	45	67
Ширина (мм)	17	Граница не визуализируется			60	61	51	40	40
ДП (HU)	-105	15	15	25-30	28	31	35	25	-18

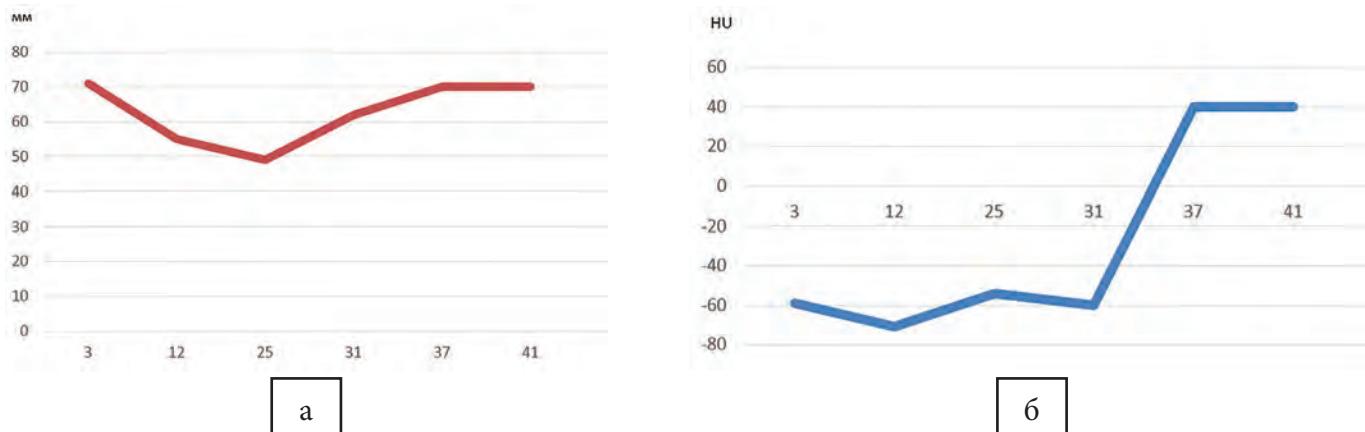


Рис. 6. а) Динамика средних значений ширины средостения по дням б) Динамика средних значений ДП жировой клетчатки по дням

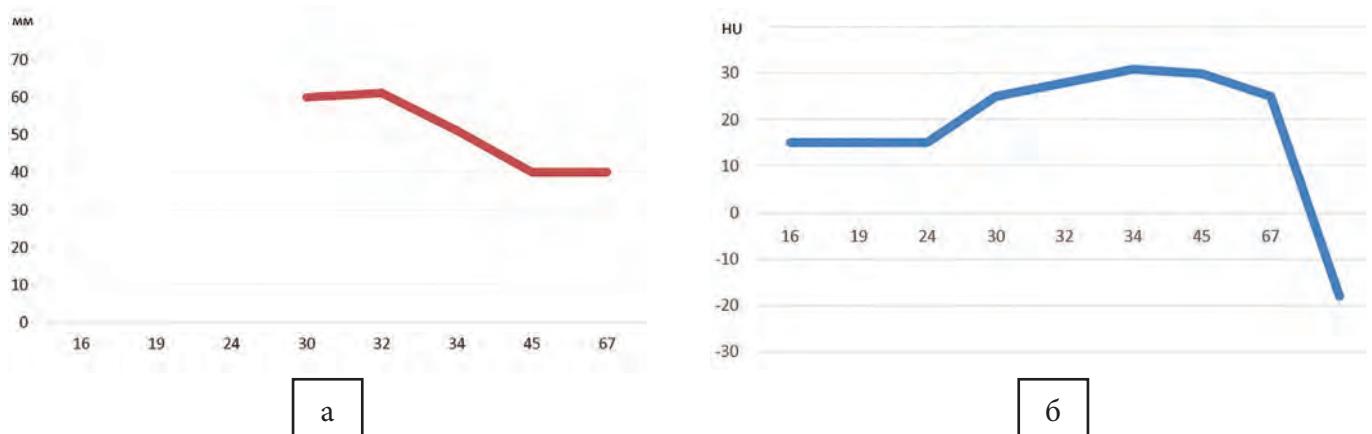


Рис. 7. а) Динамика средних значений ширины средостения по дням б) Динамика средних значений ДП жировой клетчатки по дням

Представленные таблицы и графики показывают, что развитие медиастинита в нижнем этаже средостения также проявлялось отеком жировой клетчатки, что обнаруживалось уже при первичном КТ исследовании. В этом этаже средостения воспаление начиналось в среднем и заднем отделах и не распространялось на верхний этаж. В плевральных полостях скапливалась жидкость. Рентгеновская плотность жировой ткани заднего средостения в значительной степени увеличивалась (рис. 8). Жировая ткань приобретала вид однородной массы, ДП которой приближался к плотности окружающих анатомических структур средостения, которые потеряли дифференцировку и не визуализировались.

Такая высокая плотность жировой клетчатки объяснялась интенсивным пропитыванием экссудата, поступающего из плевральных полостей, на что указывают и другие авторы [6, 8]. Скопления жидкости в плевральных полостях не позволяли оценить структуру жировой клетчатки и корректно измерить ширину заднего средостения. По этой же причине характерная для верхнего средостения неоднородность структуры жировой ткани не обнару-

живалась. Известно, что жидкостные скопления в задненижних отделах плевральной полости постоянно сопутствуют проникающим ранениям легкого, но при отсутствии воспаления плевральное дренирование дает хороший положительный результат. При медиастините скопление жидкости было устойчивым и прекращалось только при разрешении воспалительного процесса. Распространение воспаления происходило на прилежащие нижние доли легких и на КТ проявлялось характерными симптомами пневмонии. Отличить пневмонию от ушиба легкого, который всегда сопутствует ударно-волновому ранению средостения, помогало отсутствие ателектаза. Ударно-волновой ателектаз при МВ ушибе легкого разрешался в течение 5-6 дней после ранения. Поэтому при ранениях заднего отдела средостения, у которых сохраняется консолидация нижней доли или долей, превышающая указанный срок, является высоким аргументом в пользу заднего медиастинита даже при еще не диагностированном повреждении пищевода. В одном из пяти наблюдений воспаление распространялось на перикард, в таких случаях в полости перикарда скапливалась жидкость (рис. 9).

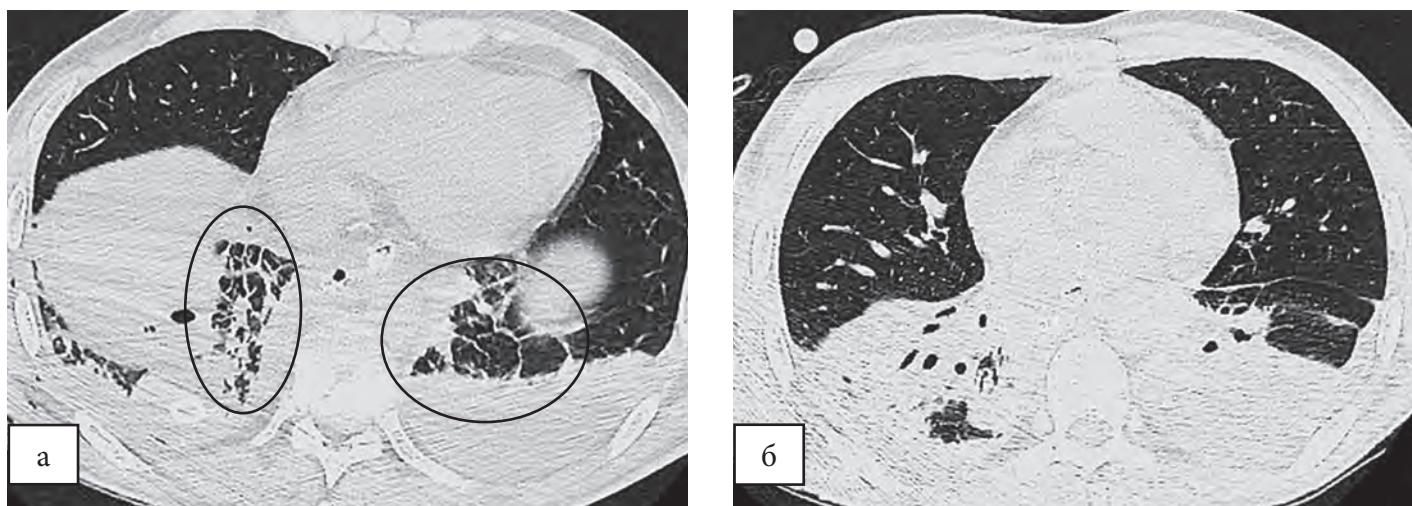


Рис. 8. МВ проникающее ранение легкого и средостения. Ушиб легких, медиастинит. а) Расширение нижнего этажа средостения. Значительное уплотнение жировой клетчатки, потеря дифференцировки анатомических структур средостения, что указывает на значительное пропитывание жировой клетчатки жидкостью. Отек интерстициальной ткани вокруг вторичных долек нижних долей (обведено овалами). б) Воспалительная инфильтрация нижней доли правого легкого. Обратите внимание на отсутствие ателектаза в зоне воспаления. Скопления жидкости в плевральных полостях, больше слева

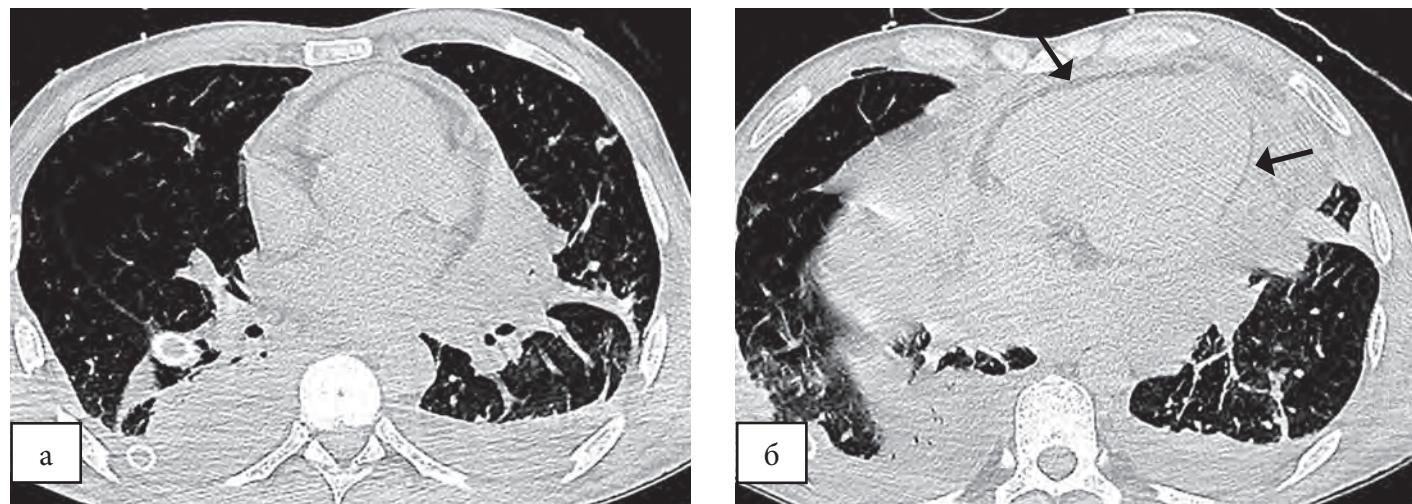


Рис. 9. МВ ранение нижнего этажа средостения. Расширение средостения и уплотнение жировой клетчатки, потеря дифференцировки анатомических структур средостения. Жидкость в плевральных полостях. Гемоперикард (стрелки)

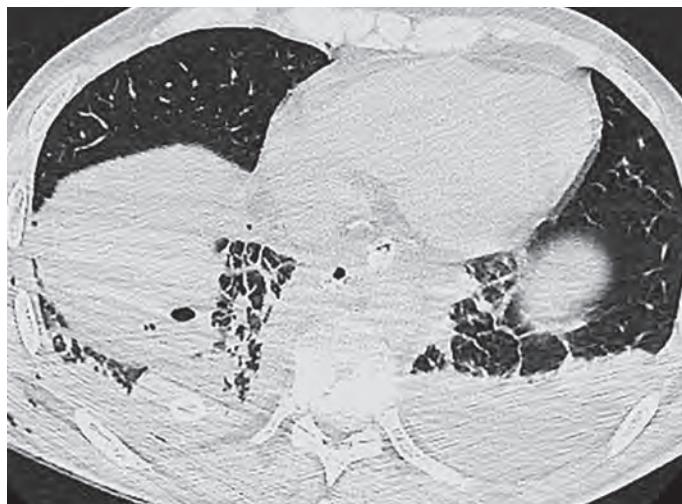


Рис. 10. МВ ранение легкого и средостения. Медиастинит. Увеличение и потеря дифференцировки структуры корня левого легкого, обусловленное проникновением жидкости в завороты перикарда легочных вен (стрелка)

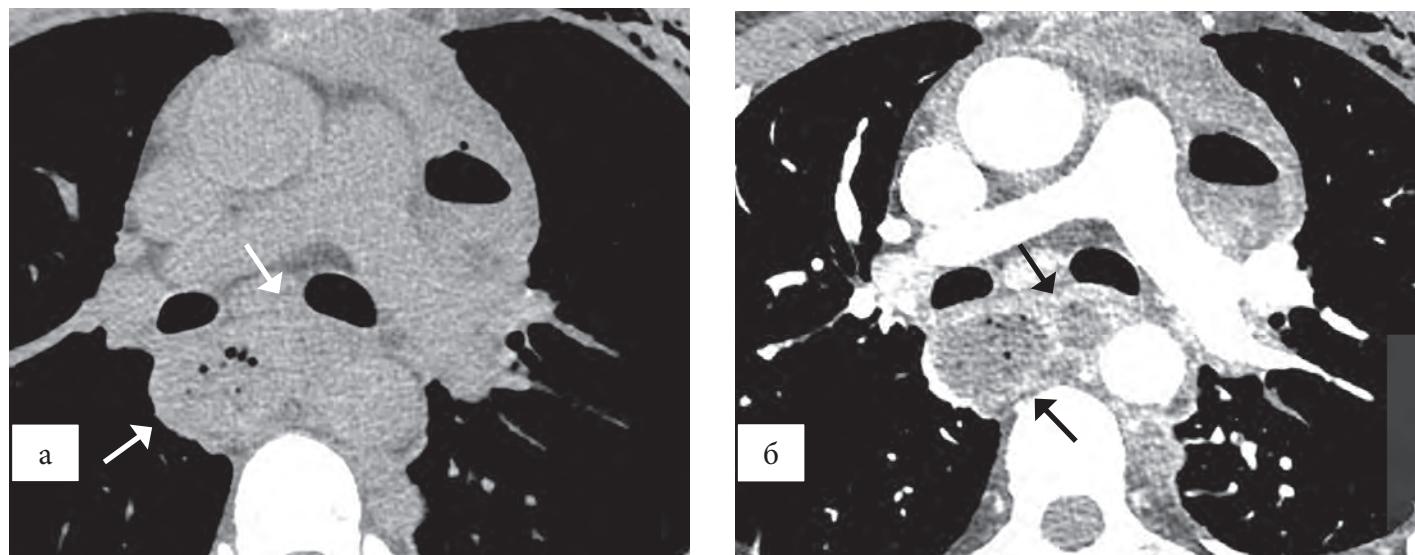


Рис. 11. МВ ранение средостения. Медиастинит. а) Нативное исследование. б) Контрастное усиление. В нижнем этаже средостения определяются осумкованные скопления жидкости, стенка которых при КУ накапливает контрастный препарат (стрелки). Обратите внимание, что при нативном исследовании часть осумкований обнаруживается только после введение контрастного препарата

Скопления жидкости может распространяться выше, на венозные завороты перикарда, что симулирует увеличение корня легкого (рис. 10).

В развернутой фазе воспаления в средостении отчетливо обнаруживались локальные жидкостные скопления. При КУ стенка, ограничивающая скопления, накапливала контрастный препарат. Этот признак с высокой точностью указывал на нагноение, но проявлялся он уже в сформированной стадии медиастинита. Необходимо подчеркнуть, что КУ помогает, в том числе, и обнаружить осумкования. (рис. 11).

Таким образом, исследование показало, что при ранениях грудной полости, так и при ранениях средостения происходит увеличение объема и плотностной характеристики жировой клетчатки средостения. При ранениях грудной полости, оно обусловлено скоплениями воздушных пузырьков, при ранениях средостения к причинному фактору расширения присоединяется отек жировой ткани. При отсутствии осложнений ширина средостения со 2-3 дня начинает постепенно уменьшаться, но в случаях проведения хирургических вмешательств по поводу удаления осколков происходит кратковременный подъем (не более 1 недели), сменяющийся последующим плавным уменьшением до полного восстановления структуры. Напротив, развитие медиастинита характеризуется стойким расширением средостения и увеличением ДП жировой клетчатки, которое прослеживается до

40 дней, и обусловлено отеком жировой ткани. При этом наблюдаются характерные изменения в структурном изображении жировой ткани средостения, которые отображаются на КТ.

Выводы

1. Наиболее частой причиной развития медиастинита является повреждение пищевода, которое при первичном КТ исследовании часто не распознается по причине отсутствия должного внимания к осмотру пищевода.
2. На развитие медиастинита указывает прослеживаемое на КТ нарастание отека, проявляющееся расширением средостения, уплотнением жировой клетчатки и увеличение лимфатических узлов средостения.
3. Для медиастинита верхнего средостения характерно появление в жировой клетчатке уплотнений вдоль сосудов, которые отображают пути оттока и представляют скопления инфицированной жидкости.
4. КТ признаки медиастинита нижнего средостения включают длительное скопление экссудата в прилежащем к средостению плевральном синусе и переход воспалительного процесса на паренхиму легкого и/или перикард.
5. Признаком сформировавшегося медиастинита является визуализация в средостении осумкований, капсула которых при КУ накапливает контрастный препарат.

Литература

1. Даниелян Ш.Н., Абакумов М.М., Погодина А.Н., Шарифуллин Ф.А., Бармина Т.Г., Квардакова О.В., Черненькая Т.В. Диагностика и хирургическое лечение посттравматического гнойного медиастинита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2011, № 12.- С. 47-54.
2. Сидоров И.А., Добров А.В., Карзакова Л.М. Несходящий гнойный медиастинит: особенности течения, диагностики и лечения. Acta Medica Eurasica. - 2022, № 2.- С. 9-14.
3. Тевзов А.А., Базиев А.М., Ловпаче З.Н., и.др. Гнойные медиастиниты: 24 часа на успешную диагностику и начало терапии./ Московский хирургический журнал. - 2020, №1 (71). - С. 102-107.
4. Фундаментальные вопросы высокотехнологической медицинской помощи при дорожно-транспортной политечевии / под общей редакцией А.В. Есипова и науч. ред. А.В. Александровича; М.: Наука, 2021.- 454 с.
5. Яблонский П.К., Николаев Г.В., Решетов А.В., Атюков М.А. Пневомедиастинум и медиастинит. / Респираторная медицина. - Т. 2. // Руководство под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- С. 496-510.
6. Awais M., Qamar S., Rehman A., Baloch N.U., Shafqat G. Accuracy of CT chest without oral contrast for ruling out esophageal perforation using fluoroscopic esophagography as reference standard: a retrospective study. / Eur J Trauma Emerg Surg. - 2019 Jun; 45(3):517-525.
7. Fuhrmann C., Weissenborn M., Salman S. Mediastinal fluid as a predictor for esophageal perforation as the cause of pneumomediastinum. / Emerg Radiol. - 2021 Apr 28(2): 233-238.
8. Jogiat U.M., Strickland M. Transmediastinal penetrating trauma. / Mediastinum. - 2021, Sep 25:5-25.
9. Norton-Gregory A.A., Kulkarni N.M., O'Connor S.D., Budovec JJ, Zorn AP, Desouches SL. CT Esophagography for Evaluation of Esophageal Perforation. / Radiographics. - 2021 Mar-Apr 41(2):47-461.
10. Schraufnagel D.P., Mubashir M., Raymond D.P. Non-iatrogenic esophageal trauma: a narrative review. / Mediastinum. - 2022 Sep 25: 6-23.
11. Schraufnagel D.P., Mubashir M., Raymond D.P. Non-iatrogenic esophageal trauma: a narrative review. / Mediastinum. 2022, Sep 25: 6-23.

Контакты авторов:

Ахиев М.И.

e-mail: akhiev@yandex.com

Конфликт интересов: отсутствует

Нарольская Д.П., Кобрянова И.В., Зеленина Н.В., Юсупов В.В.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена отсутствием стандартов оказания медико-психологической реабилитации на госпитальном этапе и необходимостью повышения качества оказания медико-психологической помощи участникам боевых действий.

Цель: оценка эффективности разработанной программы комплексной медико-психологической реабилитации комбатантов на госпитальном этапе лечения.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 40 военнослужащих мужского пола возрастом от 25 до 45 лет, прошедших период экстремальных условий профессиональной деятельности, находившихся на госпитальном этапе лечения. Комбатанты проходили медико-психологическую реабилитацию по разработанной нами программе, которая состояла из тренинга с биологической обратной связью, модифицированного таким образом, что обратная связь осуществлялась через указания специалиста, сочеталась с одновременным применением медитативных техник и рациональной психотерапии при завершении сеанса тренинга. Оценку психического состояния проводили с помощью кратких скрининговых опросников «PC-PTSD (Primary Care Posttraumatic Stress Disorder)», «PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)», «GAD-7 (General Anxiety Disorder-7)» и неструктурированного интервью.

Проведение медико-психологической реабилитации на госпитальном этапе лечения способствует восстановлению психологического и физиологического благополучия пациентов, что, безусловно, благоприятно отразится на всем процессе лечения, и предотвратит закрепление негативных психологических последствий боевого стресса в стойкие изменения личности. Таким образом, проведённое исследование доказало эффективность разработанной программы комплексной медико-психологической реабилитации комбатантов на госпитальном этапе лечения.

Ключевые слова: БОС-тренинг; госпитальный этап лечения; медико-психологическая реабилитация; медитативные техники; рациональная психотерапия; скрининг психического состояния; участники боевых действий.

Narolskaya D.P., Kobryanova I.V., Zelenina N.V., Yusupov V.V.

FEATURES OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF MILITARY PERSONNEL AT THE HOSPITAL STAGE

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The relevance of the study is due to the lack of standards for the provision of medical and psychological rehabilitation at the hospital stage and the need to improve the quality of medical and psychological assistance to combatants.

Purpose: to evaluate the effectiveness of the developed program of comprehensive medical and psychological rehabilitation of combatants at the hospital stage of treatment.

Materials and methods. The study involved 40 mentally healthy male combatants aged from 25 to 45 years old who were at the hospital stage of treatment. The combatants underwent medical and psychological rehabilitation according to a program we developed, which consisted of training with biofeedback, modified in such a way that feedback was provided through the instructions of a specialist, combined with the simultaneous use of meditative techniques and rational psychotherapy at the end of the training session. Mental state was assessed using brief screening questionnaires "PC-PTSD (Primary Care Posttraumatic Stress Disorder)", "PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)", "GAD-7 (General Anxiety Disorder-7)" and an unstructured interview.

Carrying out medical and psychological rehabilitation at the hospital stage of treatment helps restore the psychological and physiological well-being of patients, which will certainly have a beneficial effect on the entire treatment process and will prevent the consolidation of the negative psychological consequences of combat stress into persistent personality changes. Thus, the study showed the effectiveness of the developed program of comprehensive medical and psychological rehabilitation of combatants at the hospital stage of treatment.

Keywords: biofeedback training; combatants; hospital stage of treatment; medical and psychological rehabilitation; meditation techniques; mental status screening; rational psychotherapy.

Введение

В экстремальных условиях профессиональной деятельности, совершенствование оказания медицинской помощи военнослужащим приобрело особую актуальность. Повышение качества оказания медицинской помощи тесно сопряжено с проведением медико-психологической реабилитации

на различных этапах лечения. В мировой практике общепринято выделять три этапа реабилитации раненых и больных: госпитальный, санаторно-курортный, амбулаторно-поликлинический [1,2]. Медико-психологическая реабилитация согласно приказу Министра обороны РФ от 27.01.2017 №60 «О медико-психологической реабилитации воен-

нослужащих» проводится на этапе нахождения военнослужащего в санаторно-курортных организациях, на базах и домах отдыха Министерства обороны Российской Федерации [3]. На госпитальном этапе военнослужащие, нередко, длительно проходят комплексное специализированное лечение в стационарах. У значительной части комбатантов этот период сопровождается пролонгированным психоэмоциональным стрессом, обусловленным физической и психической травмой. Успешность лечения и реабилитации комбатантов на этом этапе во многом связана с восстановлением их психологического благополучия. Своевременное выявление даже легких психических нарушений, позволяет не допускать их трансформации в негативную «комбатантную» акцентуацию или «стойкие изменения личности после переживания катастрофы» (F62 по МКБ-10) [4]. Вместе с тем следует отметить, что до настоящего времени система МПР комбатантов на госпитальном этапе недостаточно разработана. В военно-медицинских организациях ведется активный научно-исследовательский поиск подходов проведения МПР военнослужащих, проходящих лечение по поводу боевой терапевтической и хирургической патологий [5].

Существующие стандарты проведения МПР в санаторно-курортных организациях МО РФ непригодны для использования на госпитальном этапе [6]. Это обусловлено особенностями состояния здоровья комбатантов. Стандартные психологические инструменты содержат большое количество вопросов и требуют длительной напряженной работы, что неприемлемо для данной группы пациентов. По этой причине представляется целесообразным использование кратких скрининговых опросников для выявления негативных психических состояний и проведение индивидуальных неструктурированных интервью.

Одним из рекомендованных высокотехнологичных психофизиологических методов реабилитации в военных санаторно-курортных организациях является тренинг с биологической обратной связью (БОС-тренинг). Суть метода заключается в том, что с помощью аппаратно-программного комплекса физиологические показатели с сенсорных датчиков, установленных на теле человека, преобразуются в зрительные и слуховые сигналы и позволяют вырабатывать по принципу биологической обратной связи навык сознательного контроля некоторых физиологических реакций [7]. Преимущество этого метода заключается в объективности

оценки состояния и профилактической направленности, поскольку он формирует навык сознательного управления физиологическими реакциями, позволяя контролировать уровень стресса.

Однако проведение БОС-тренингов по стандартным инструкциям у пациентов на госпитальном этапе лечения вызывает большие трудности, связанные с их острым психическим состоянием. По этой причине этот метод был модифицирован нами таким образом, что обратная связь осуществлялась через указания специалиста, сочеталась с одновременным применением медитативных техник и рациональной психотерапии при завершении сеанса тренинга.

Цель работы: оценка эффективности разработанных приемов комплексной медико-психологической реабилитации комбатантов на госпитальном этапе лечения.

Материалы и методы

Объектом исследования были 40 военнослужащих мужского пола возрастом от 25 до 45 лет, прошедших период экстремальных условий профессиональной деятельности, находившихся на стационарном лечении с боевой хирургической и терапевтической патологией в клиниках военно-медицинской организации.

Помимо лечения комбатанты проходили МПР по разработанной нами методике. МПР состояла из сочетания психологической и психофизиологической коррекций.

Психологическую коррекцию проводили с использованием методов индивидуальной рациональной терапии, которые были направлены на снятие тревоги, коррекцию сна, редуцирование страха, снижение психоэмоционального напряжения, достижение адекватности восприятия реальности. Она осуществлялась по завершении каждого сеанса БОС-тренинга.

Психофизиологическую коррекцию проводили с помощью тренингов биологической обратной связи (БОС) на приборе «Биосвязь» (производитель ООО «Биосвязь», г. Санкт-Петербург), которые сочетали с обучением медитативным практикам. БОС-тренинги были направлены на обучение навыкам диафрагмального дыхания и релаксации и состояли из 5 сеансов продолжительностью 1 час. На 1-ом сеансе учили работе с прибором и датчиками, принципам диафрагмального дыхания, нервно-мышечной релаксации, сеанс завершался обсуждением достигнутых результатов. На 2-ом сеансе обучение диафрагмальному дыханию под кон-

тролем прибора и нервно-мышечной релаксации дополнялось освоением элементов медитативной техники с использованием образа «Мудрец из храма». На 3-ем и 4-ом сеансах БОС-тренинги дополнялись медитативными техниками с использованием образов «Горная вершина» и «Судно, на котором я плыву». На 5-ом завершающем сеансе проводили закрепление навыков диафрагмального дыхания и нервно-мышечной релаксации, при этом использовали медитативную технику с образом «Полет». При проведении сеансов БОС-тренингов регистрировали следующие физиологические показатели: дыхательная аритмия сердца (ДАС), частота дыхательных движений (ЧДД), средняя частота сердечных сокращений (ЧССср), максимальная частота сердечных сокращений (ЧССмакс), минимальная частота сердечных сокращений (ЧССмин).

С целью оценки эффективности проведенной МПР пациенты проходили медико-психологическое обследование до и после окончания всего комплекса мероприятий. Использовали 3 кратких скрининговых опросника для выявления признаков невротических расстройств. Опросник «PC-PTSD (Primary Care Posttraumatic Stress Disorder)» позволяет оценить признаки посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), состоит из 4 вопросов и относит пациента в зависимости от количества набранных баллов к группам «отсутствие признаков» (0-1 баллов), «вероятность развития ПТСР» (2 балла), «наличие признаков ПТСР» (3-4 балла) [8]. Второй опросник «PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)» предназначен для скрининга признаков депрессивных расстройств, состоит из 9 вопросов и оценивает степень их выраженности в зависимости от количества набранных баллов: «минимальная выраженность» (0-4 баллов), «слабая выраженность признаков» (5-9 баллов), «умеренная выраженность» (10-14 баллов) и «сильная выраженность» (более 15 баллов) [9]. Третий опросник «GAD-7 (General Anxiety Disorder-7)» предназначен для скрининга генерализованных тревож-

жных расстройств, состоит из 7 вопросов, балльная оценка такая же, как и в предыдущем опроснике [10]. Критерием включения пациентов в группу МПР было наличие признаков невротических расстройств по крайней мере по 2-м из 3-х опросников.

Кроме этого, для уточнения психического состояния в дополнение к экспресс-методикам военнослужащие проходили обследование по разработанному нами неструктурированному интервью, которое состояло из 11 пунктов: нарушение сна (инверсия сна, отсутствие бодрого состояния после сна, частое пробуждение и снижение временного промежутка сна), нарушение аппетита (нарушение приемов пищи, отвращение к определенным продуктам), страх шума (реакция на звуки, ассоциированными с экстремальными условиями), раздражительность (склонность несоразмерно реагировать на обыденные раздражители, выражать в словах и поступках недовольство и неприязнь к окружающим), снижение памяти (рассеянность, забывчивость), нарушение внимания (неспособность сохранить концентрацию при ответе на экспресс-опросники), наплыв мыслей (хаотичный поток негативных воспоминаний любой давности, не связанных с настоящим периодом), беспокойство (беспринципная тревога), чувство протеста (отрицание полученной терапевтической или хирургической патологии), заторможенность речи, нарушение мышления (затруднения в интерпретации общезвестных пословиц). Результаты интервью оценивали по дихотомической шкале: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Полученные результаты обработали с помощью пакета прикладных программ Statistica 12,0.

Результаты и их обсуждение

Обследование комбатантов с помощью экспресс-методик до проведения МПР показало, что больше всего невротических проявлений связано с ПТСР – 85% (50+35), меньше – с депрессивным расстройством – 65% (40+25), и менее всего – с тревожным расстройством – 45% (10+35) (табл.1).

Таблица 1

Распределение комбатантов по степени выраженности невротических проявлений до проведения МПР, % (абс.)

Опросник	Слабая выраженность	Умеренная выраженность	Сильная выражность
PC-PCSD	15 (6)	50 (20)	35 (14)
PHQ-9	35 (14)	40 (16)	25 (10)
GAD-7	55 (22)	10 (4)	35 (14)

По результатам интервью выявлено, что нарушение сна наблюдалось у 95 % комбатантов, снижение памяти – у 87,5 %, раздражительность – у 80 %, снижение внимания – у 77,5 %, нарушение аппетита – у 72,5 %, беспокойство – у 67,5, наплыв мыслей – у 67,5, страх шума – у 60 %, чувство протеста – у 55 %, заторможенность речи – у 47,5, нарушение мышления – у 32,5(табл. 2).

В ходе проведения мероприятий МПР установлен статистически значимый положительный эффект на все изучаемые физиологические и психологические показатели (табл. 3, рис. 2).

Статистически достоверно снижалась ЧССср: на первом сеансе медианное значение составило 88,05 [73,45;95,55], а на пятом – 74,65 [69,5; 82,85] уд/мин (р<0,001). Аналогичная динамика наблю-

далась и по показателям ЧССмакс, ЧССмин, ЧДД, медианные значения которых составили 91,25 [81,65; 99,1] и 82,0 [76,0;90,25] уд/мин (р<0,004); 82,5 [67,65;92,85] и 67,6 [60,2;75,05] уд/мин (р<0,0004); 8,6 [6,35;15,25] и 6,0 [5,05;7,0] дд/мин (р<0,00002) соответственно. Повышалась ДАС: на первом сеансе медианное значение составило 8,4 [5,25; 13,8], на пятом сеансе – 14,0 [12,0; 17,0] уд/мин (р<0,0007). В результате МПР медианное значение ДАС достигало величины 14 уд/мин, что соответствует возрастной норме нашего контингента пациентов согласно данным научных исследований компании ЗАО «БИОСВЯЗЬ» (рис. 1). Все эти изменения свидетельствуют о повышения активности парасимпатической части вегетативной нервной системы.

Таблица 2

Количество комбатантов с проявлениями нарушений психического состояния по пунктам интервью до и после проведения МПР, % (абс.)

Показатель	До	После	Уровень значимости различий, р<
Нарушение сна	95 (38)	32,5 (13)	0,000002
Раздражительность	80 (32)	40 (16)	0,002
Снижение памяти	87,5 (35)	69 (24)	0,03
Снижение внимания	77,5 (31)	42,5 (17)	0,007
Наплыв мыслей	67,5 (27)	35 (14)	0,01
Беспокойство	67,5 (27)	37,5 (15)	0,02
Страх шума	60 (24)	45 (18)	-
Чувство протеста	55 (22)	32,5 (13)	-
Нарушение аппетита	72,5 (29)	50 (20)	-
Заторможенность речи	47,5 (19)	35 (14)	-
Нарушение мышления	32,5(13)	25 (10)	-

Таблица 3

Сравнение физиологических и психологических показателей до и после проведения МПР (U- критерий Манна-Уитни)

Показатели, ед. изм.	Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		Уровень значимости различий, р<
	До	После	
ДАС, уд/мин	8,4 [5,25;13,8]	14,0 [12,0;17,0]	0,0007
ЧДД, дд/мин	8,6 [6,35;15,25]	6,0 [5,05;7,0]	0,00002
ЧСС _{ср} , уд/мин	88,05 [73,45;95,55]	74,65 [69,5; 82,85]	0,001
ЧСС _{макс} , уд/мин	91,25 [81,65;99,1]	82,0[76,0;90,25]	0,004
ЧСС _{мин} , уд/мин	82,5[67,65;92,85]	67,6[60,2;75,05]	0,0004
PS-PTSD, балл	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,02
PHQ, балл	11,0 [8,0; 14,5]	10,0 [6,5; 12,5]	0,02
GAD-7, балл	9,0 [6,5; 15,0]	7,0 [5,5; 10,0]	0,03

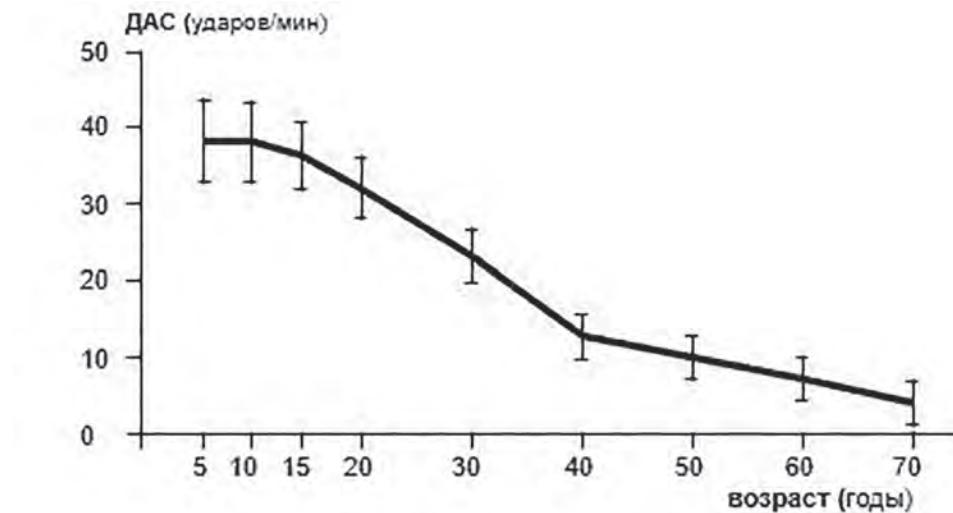


Рис. 1. Изменение величины дыхательной аритмии сердца у здоровых людей с возрастом [11]

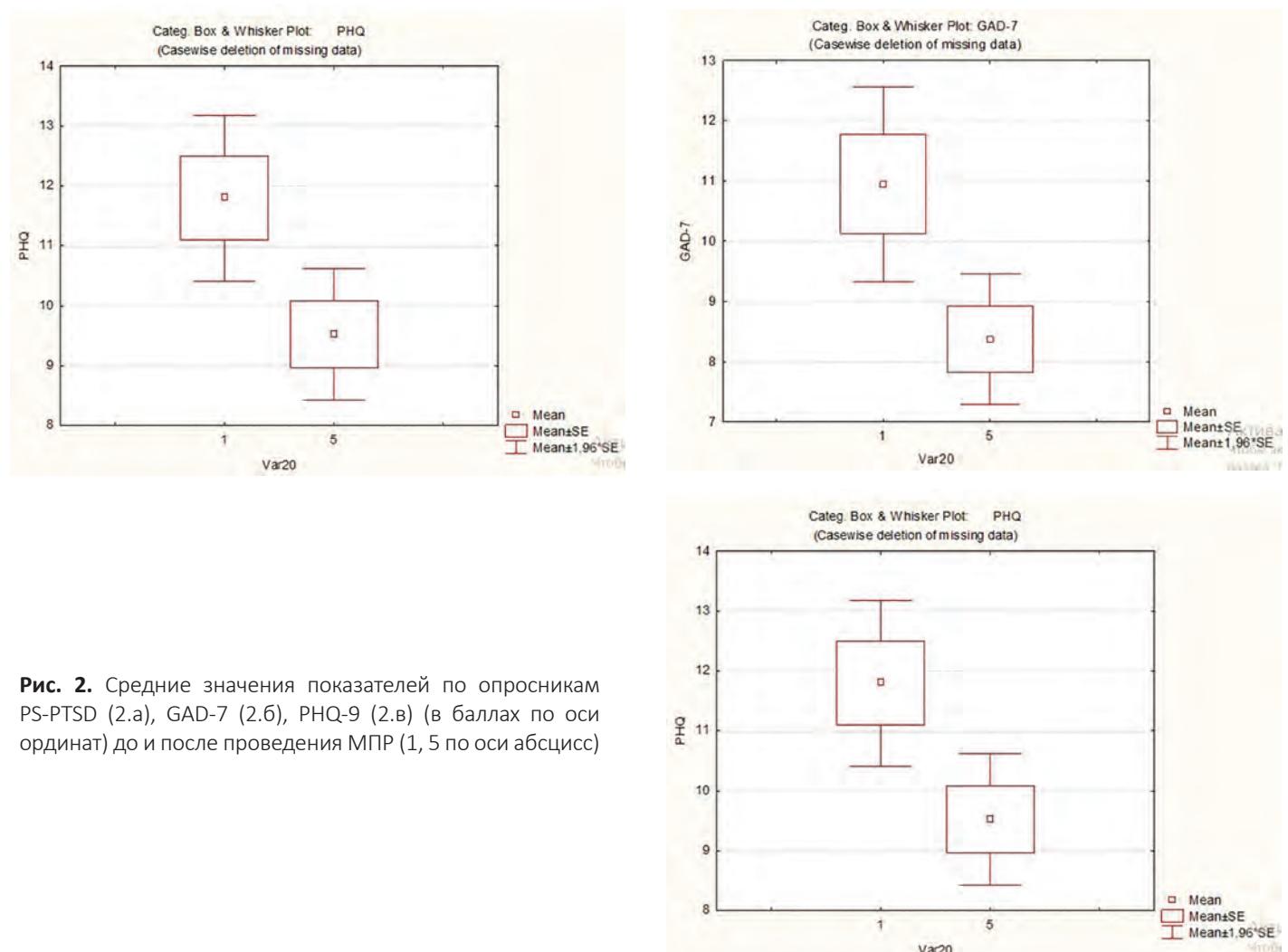


Рис. 2. Средние значения показателей по опросникам PS-PTSD (2.а), GAD-7 (2.б), PHQ-9 (2.в) (в баллах по оси ординат) до и после проведения МПР (1, 5 по оси абсцисс)

По результатам анализа, предложенного нами неструктурированного интервью, наблюдалось значительное улучшение психического состояния военнослужащих (табл. 2). Наибольшее положительное воздействие МПР оказала на каче-

ство сна: количество комбатантов с нарушениями сна уменьшилось почти втрое с 95 до 32,5% ($p<0,000002$). Вдвое снизилось количество комбатантов с жалобами на раздражительность с 80 до 40% ($p<0,002$). Существенно уменьшилось число

комбатантов со сниженным вниманием с 77,5 до 42,5% ($p<0,007$). Так же снизились жалобы на наплыв мыслей с 67,5 до 35% ($p<0,01$), беспокойство – с 67,5 до 37,5% ($p<0,02$), снижение памяти – с 87,5 до 69% ($p<0,03$). По таким пунктам интервью, как страх шума, чувство протеста, нарушение аппетита, заторможенность речи, нарушение мышления статистически значимых изменений не выявлено.

Заключение

Проведение мероприятий медико-психологической реабилитации оказало статистически значимый положительный эффект на все изучаемые физиологические и психологические показатели. В результате МПР медианное значение дыхательной аритмии сердца достигало величины 14 уд/мин, что соответствует возрастной норме. Также снижалась частота дыхательных движений и сердечных сокращений, что свидетельствует об активации парасимпатической системы. У многих пациентов наблюдалась редукция проявлений невротических расстройств (посттравматического стрессового расстройства, депрессивных и тревожных расстройств), нормализация сна, улучшение способности к длительной концентрации внимания, увеличение объема памяти, снижение раздражительности, беспокойства, тревожных мыслей. Примененные скрининговые методики (PC-PTSD, PHQ-9, GAD-7), а также неструктурированное интервью показали себя как приемлемые инструменты для оценки психического состояния пациентов и могут быть рекомендованы для принятия решения о необходимости проведения МПР и оценки качества достигнутых результатов на госпитальном этапе. Модифицированный нами метод БОС-тренингов, заключающийся в осуществлении обратной связи с пациентом под контролем специалиста, в сочетании с применением медитативных техник и рациональной психотерапии, достоверно приемлем для комбатантов, проходящих лечение в условиях стационара. Проведение медико-психологической реабилитации на госпитальном этапе лечения способствует восстановлению психологического и физиологического благополучия пациентов, что, безусловно, благоприятно отразится на всем процессе лечения, и предотвратит закрепление негативных психологических последствий боевого стресса в стойкие изменения личности. Таким образом, проведённое исследование показало эффективность разработанных приемов комплексной медико-психологической реабилитации комбатантов на госпитальном этапе лечения.

Литература

1. Тришкин, Д.В Современная система реабилитации и абилитации военнослужащих с ампутацией конечностей / Д.В. Тришкин, А.А. Серговенцев, В.Е. Юдин, А.А. Будко, А.Г. Пастухов, А.О. Дербилов // Военно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 344, №2, – С. 4-12.
2. Медицинская реабилитация раненых и больных: руководство / Под ред. проф. Ю. Н. Шанина. – СПб.: Спец-Лит. – 1997. – 958 с.
3. Приказ министра обороны РФ от 27.01.2017 г. № 60 "О медико-психологической реабилитации военнослужащих". – М.: МО РФ. – 2017.
4. Литвинцев, С.В. Боевая психическая травма / С.В. Литвинцев, Е.В. Снедков, А.М. Резник. – М.: Медицина, – 2017. – 98 с.
5. Крюков, Е.В. Психологические последствия боевой травмы на госпитальном этапе реабилитации / Е.В. Крюков, Д.В. Овчинников, В.В. Юсупов, К.П. Головко, Н.В. Зеленина, В.А. Корзунин, И.И. Дорофеев, Е.А. Чернявский // Известия Российской Военно-медицинской академии. –2023. -Т. 42, № 3. –С. 219–228.
6. Стандарты медико-психологической реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации. –М.: ГВМУ МО РФ, –2018. – 49 с.
7. Милькаманович, В.К. БОС-терапия как метод самоконтроля биологических функций организма в реабилитации при психических и неврологических расстройствах / В.К. Милькаманович // Медицинские знания. –2021. –№4.– С. 9-13.
8. Prins, A. The primary care PTSD screen (PC-PTSD): development and operating characteristics/ A. Prins, P. Ouimette, R. Kimerling et al. // Primary Care Psychiatry. –2003.№9. –Р. 9-14.
9. Погосова, Н.В. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики / Н.В. Погосова, Т.В. Довженко, А.Г. Бабин, А.А. Курсаков, В.А. Выгодин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2014. –Т. 13, №3. –С. 18–24.
10. Spitzer, R. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7 / R.L. Spitzer, K. Kroenke, J.B. Williams, B. Löwe// Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166, №10. – Р. 1092-1097.
11. Сметанткин, А.А. Коррекция нарушений кардиореспираторной системы / А.А. Сметанткин // Биологическая обратная связь. – 2012. – №1. – С. 14-25.

Контакты авторов:

Нарольская Д.П.

e-mail:

Конфликт интересов: отсутствует

Профилактическая медицина

Preventive medicine

УДК 351.863.7:94(4)"1939/45"

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2024.43.70.019

© Коллектив авторов, 2024

Демьянков К.Б.¹, Головинова В.Ю.², Земляков С.В.³

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЛОРУССКОЙ СТРАТЕГИЧЕСКОЙ НАСТУПАТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ «БАГРАТИОН»

¹ Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в городе Москве, г. Москва, Россия

² Учебный центр при ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

³ Главное военно-медицинское управление Минобороны России, г. Москва, Россия

Аннотация. К лету 1944 года сложились выгодные условия для нанесения у dara по одной из важнейших группировок немецко-фашистских войск – группе армий «Центр». По своему замыслу, решительности целей, количеству привлеченных сил и размаху Белорусская стратегическая наступательная операция относится к числу крупнейших наступательных операций Великой Отечественной войны. Медицинская служба фронтов для проведения подготовительных мероприятий имела около 20 суток (с 1 по 23 июля). При сложившихся условиях такой срок требовал большой оперативности, так как во многих других наступательных операциях длительность подготовительного периода составляла до полутора и более месяцев. Медицинская служба к началу подготовительного периода располагала значительным числом госпиталей, но глубокое эшелонирование, удаленность госпитальных баз и загруженность их ранеными значительно осложняли и без того сложное положение медицинских служб фронтов. В период операции «Багратион» показатели работы войсковой медицинской службы, армейских и фронтовых сил и средств были выше, чем в предыдущих операциях. В этом сражении медицинская служба получила богатый и многогранный опыт лечебно-эвакуационного обеспечения войск в сложных условиях стремительного наступления. Личный состав медицинской службы в период операции «Багратион» проявил высокие профессиональные качества, большое мужество и самоотверженность.

Ключевые слова: Белорусская стратегическая наступательная операция, операция «Багратион», медицинское обеспечение.

Demyankov K.B.¹, Golovinova V.Yu.², Zemlyakov S.V.³

ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPORT FOR THE BELARUSIAN STRATEGIC OFFENSIVE OPERATION BAGRATION

¹ Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation in Moscow, Moscow, Russia

² The Training Center at the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

³ The Main Military Medical Directorate of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Abstract. By the summer of 1944, favorable conditions had developed for striking one of the most important groupings of the German fascist troops - Army Group Center. By its design, determination of goals, the number of forces involved and the scope of the Belarusian strategic offensive operation is one of the largest offensive operations of the Great Patriotic War. The medical service of the fronts had about 20 days to carry out preparatory activities (from July 1 to July 23). Under the prevailing conditions, such a period required great efficiency, since in many other offensive operations the duration of the preparatory period was up to one and a half months or more. By the beginning of the preparatory period, the medical service had a significant number of hospitals, but the deep separation, remoteness of hospital bases and the workload of their wounded significantly complicated the already difficult situation of frontline medical services. During Operation Bagration, the performance of the military medical service, army and front-line forces and facilities was higher than in previous operations. In this battle, the medical service received a rich and multifaceted experience in medical evacuation support for troops in difficult conditions of a rapid offensive. The personnel of the medical service during Operation Bagration showed high professional qualities, great courage and dedication.

Keywords: Belarusian strategic offensive operation, Operation Bagration, medical support

Введение

80 лет назад состоялась Белорусская стратегическая наступательная операция Красной армии под кодовым названием «Багратион». Операция

была проведена с участием четырёх фронтов: 1-го Белорусского под командованием генерала армии К.К. Рокоссовского, 2-го Белорусского под командованием генерал-полковника Г.Ф. Захарова, 3-го

Белорусского под командованием генерал-полковника И.Д. Черняховского и 1-го Прибалтийского под командованием генерала армии И.Х. Баграмяна. Также в операции участвовало большое количество соединений и отрядов белорусских партизан. В состав этих фронтов входило 20 общевойсковых, 2 танковые и 5 воздушных армий. Всего группировка насчитывала 178 стрелковых дивизий, 12 танковых и механизированных корпусов и 21 бригаду. Операция велась на широком фронте - более 1 тыс. км и глубиной до 600 км. Данная операция проводилась в период с 23 июня по 29 августа 1944 года. Отличительной чертой данной операции было то, что удалось скрыть от противника время и место генерального наступления, грамотно сконцентрировать войска на направлениях главных ударов, что в конечном счёте предопределило успех всей операции.

Немецкий генеральный штаб не предполагал активных действий советской армии на линии Витебск-Орша-Могилёв-Жлобин, а силы вермахта были сосредоточены на обороне отдельных географических точек, объявленных «крепостями». О спокойном настрое немецкого командования перед началом операции красноречиво говорит тот факт, что за три дня до начала операции отправился в отпуск, командовавший группой армий «Центр» Восточного фронта генерал-фельдмаршал Э. Буш.

Операция «Багратион» была проведена в два этапа. На первом этапе с 23 июня по 4 июля были реализованы Витебско-Оршанская, Могилёвская, Бобруйская, Полоцкая и Минская операции. Наступление проводилось с преодолением тяжелых условий болотистой местности и непростой метеорологической обстановки, затруднившей применение авиации. Но несмотря на это, одновременным прорывом фронта на шести участках к 29 июня советским войскам удалось продвинуться от 80 до 150 км в глубину обороны противника, освободив Витебск, Оршу, Лепель, Могилёв, Бобруйск и Ушачи.

Чтобы спасти группы своих армий от полного разгрома немецкое командование сменило Э. Буша на В. Моделя, сменило командующего группы армий «Север», а также направило в Белоруссию три свежие танковые дивизии.

С 29 июня по 4 июля были проведены Полоцкая и Минская операции. После освобождений Слуцка, Несвижа и Борисова части Красной армии устремились к Минску и освободили его 3 июля. В результате охватывающего манёвра образовался так называемый «Минский котёл», в котором оказалось более 100 тысяч обречённых немцев. Из них 72 тысячи впоследствии погибло, а более 35 тысяч попало в плен.

В результате всего первого этапа были освобождены значительные территории, а советские войска продвинулись на 225-280 км в сторону про-

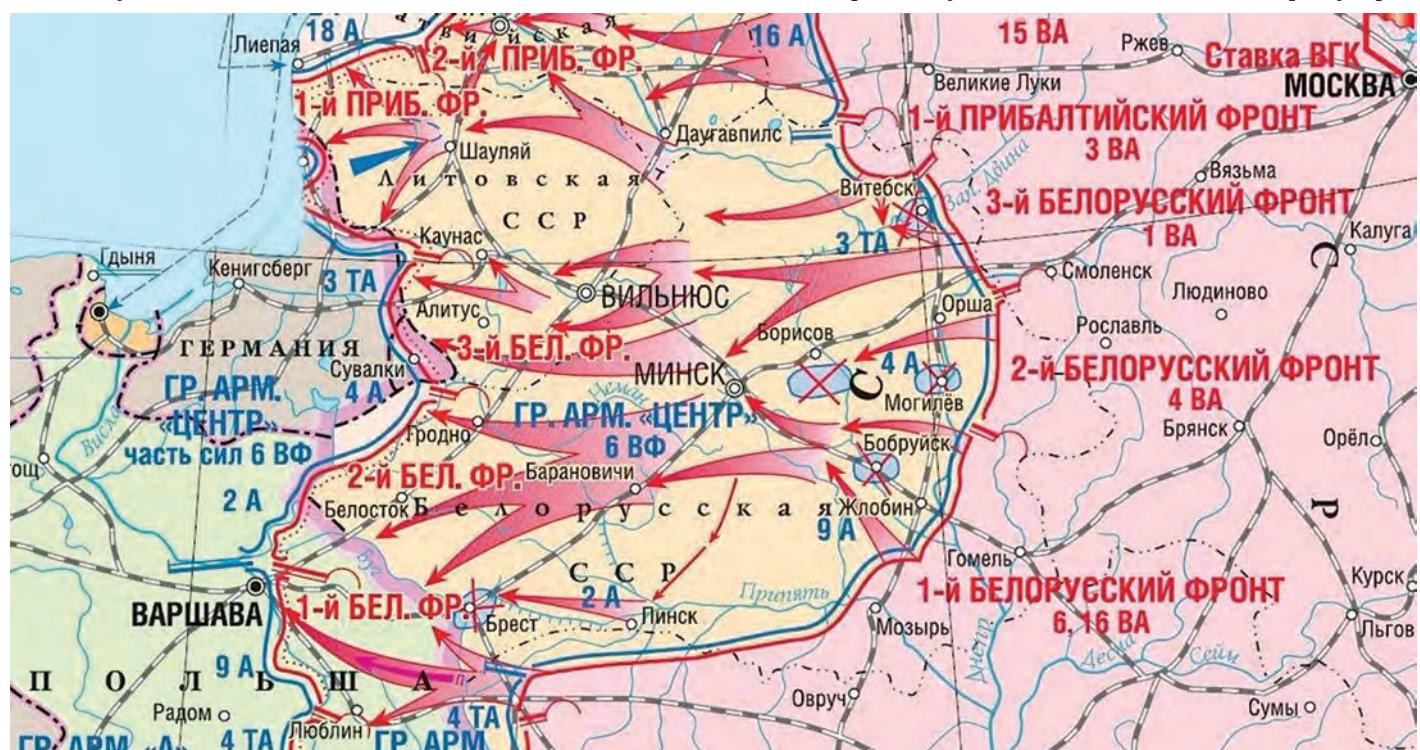


Рис. 1. Схема операции «Багратион».

тивника, освободив большую часть Белоруссии с ее столицей Минском.

Второй этап стратегической наступательной операции начался 5 июля и продолжался по 29 августа. В ходе этапа были реализованы Вильнюсская, Шауляйская, Белостокская, Люблин-Брестская, Каунасская и Осовецкая операции. Они были успешно проведены несмотря на полученное немцами подкрепление в составе 46 дивизий. После освобождения 8 июля Лиды и Барановичей, последовательно были освобождены города: Вильнюс (13 июля), Гродно (16 июля), Кобрин (20 июля), Люблин (24 июля), Белосток (27 июля), Даугавпилс (27 июля), Шауляй (27 июля), Брест (28 июля), Каунас (1 августа) и Осовец (14 августа).

Таким образом, на втором этапе советские войска продвинулись на 260-400 км и расширили фронт наступления до 1000 км.

К 29 августа 1944 года наступательная операция «Багратион» была завершена. Ее результаты превзошли самые смелые ожидания. За два месяца боёв была полностью очищена Белоруссия и часть Прибалтики, освобождены восточные районы Польши. В целом на фронте было достигнуто продвижение на глубину до 600 км (рис. 1).

Разгром гитлеровцев в ходе операции заставил Берлин снимать войска с других направлений и создал благоприятную обстановку для наступательных операций на других участках советско-германского фронта. Группа немецких армий «Центр» была практически разгромлена, а группа армий «Север» поставлена под угрозу.

Планирование медицинского обеспечения операции и подготовка медицинской службы фронтов

Под руководством начальников военно-санитарных управлений фронтов: на 1-м Прибалтийском фронте - А.И. Бурназяна, на 3-м Белорусском - М.М. Гурвича, на 2-м Белорусском - Л.Р. Маслова (с 16 августа К.М. Жукова), на 1-м Белорусском - А.Я. Барабанова, была проделана огромная организационная работа по планированию медицинского обеспечения и всесторонней подготовке сил и средств медицинской службы к предстоящей наступательной операции.

Укомплектованность медицинской службы фронтов, участвующих в операции составляла: врачами - от 77,8% до 96,4%, фельдшерами - от 88,8% до 100%, а санитарными инструкторами - от 78% до 92,9%.

Вместе с тем была явная нехватка ряда категорий медицинских специалистов, и прежде всего хирургов. Их некомплект составлял на 1-м Прибалтийском фронте - 36%, 3-м Белорусском — 62,5%, 2-м Белорусском - 41%, 1-м Белорусском - 48%.

В войсковом звене медицинской службы некомплект штатного числа санитаров достигал 30%.

Низка была укомплектованность транспортом армейских автосанитарных рот: на 1-м Белорусском - 53,8%, на 2-м Белорусском фронте - 57,8%, а во фронтовых автосанитарных ротах - в среднем 70%. Значительное число автомашин нуждалось в ремонте.

В распоряжении военно-санитарного управления 1-го Прибалтийского фронта имелось 59 санитарных самолетов, из них 45 исправных, а также 10 временных военно-санитарных поездов и 20 санитарных летучек, из которых были подготовлены к работе 7 поездов и 17 летучек.

При подготовке к операции выяснилась значительная загрузка госпиталей, имеющихся в распоряжении медицинских служб фронтов. В результате приложенных усилий удалось снизить загрузку на 1-м Прибалтийском фронте до 32,6%, на 3-м Белорусском - до 33,5%, на 2-м Белорусском до 30,3%, на 1-м Белорусском фронте до 46,7%.

Планирование медицинского обеспечения стратегической наступательной операции осуществлялось в условиях секретности, при недостаточной информированности об особенностях построения войск фронтов, глубине и темпах планируемого наступления, организации тылового обеспечения, а также о возможностях использования железнодорожного транспорта в интересах медицинской службы.

При санитарных ротах полков были организованы курсы ротных санитаров, а в армейских госпиталях для легкораненых курсы санинструкторов для создания их резерва. Проводились конференции хирургов, на которых обсуждались вопросы лечения шока, хирургической обработки ранений груди, лечения анаэробной инфекции.

В подготовительном периоде большое значение придавалось повышению уровня профессиональной подготовки всех категорий медицинского состава фронтов. Проводились сборы ротных санитаров и санитаров-носильщиков, практически отрабатывались вопросы поиска и обозначения раненых.

Военно-санитарное управление 1-го Прибалтийского фронта составило план медицинского

обеспечения исходя из 20-дневной операции с учетом прорыва обороны противника, форсирования рек Западная Двина и Улла, с продвижением войск на глубину более 200 километров. Санитарные потери планировались в размере 15% к имеющемуся составу войск фронта. Резерв госпитальных коек фронта насчитывал 400 единиц.

В процессе операции намечалось продвижение госпитальной базы фронта в направлении Витебск-Полоцк.

К началу операции госпитальные силы и средства фронта были расположены в четыре эшелона. Причем госпитальная база, развернутая в районе г. Владимира, была удалена от линии фронта на 600 км [1].

План военно-санитарного управления 3-го Белорусского фронта был составлен исходя из 20-дневной операции с продвижением войск на глубину до 160 км. Санитарные потери планировались в размере 24% ранеными и 4% больными к имеющемуся составу войск фронта. Госпитальная база фронта была организована в три эшелона.

В основу решения начальника военно-санитарного управления 3-го Белорусского фронта была положена установка на эвакуацию раненых и больных в тыл страны.

Лечебно-эвакуационный план 2-го Белорусского фронта был составлен исходя из 10-дневной длительности операции по овладению Могилевом и выхода войск на глубину 60 км с форсированием Днепра.

Таблица 1

Дислокация госпитальных баз трех фронтов перед началом операции «Багратион» [6]

Район расположения баз	Эшелонирование фронтовых госпитальных баз		
	1-й эшелон	2-й эшелон	3-й эшелон
1-й Прибалтийский фронт на 1 июля 1944 г.			
Район расположения баз	Городок и в его районе	Невель и в его районе	Ржев, Калинин и в их районах
Удаленность баз от переднего края, км	20-40	70-80	300-400
Количество коек	4700	15300	19900
В процентном отношении по эшелонам	12	38	50
3-й Белорусский фронт на 23 июня 1944 г.			
Район расположения баз	Лиозно, Гусино	Смоленск, Ярцево	Вязьма, Гжатск
Удаленность баз от переднего края, км	30-40	80-130	240-300
Количество коек	18475	26550	9900
В процентном отношении по эшелонам	33,6	48,3	18,1
Правое крыло 1-го Белорусского фронта на 23 июня 1944 г.			
Район расположения баз	Буда, Кошелево, Речица, Калинковичи, Мозырь	Гомель, Новозыбков, Злынков, Унеча	-
Удаленность баз от переднего края, км	30-60	90-170	-
Количество коек	43300	27700	-
В процентном отношении по эшелонам	60	40	-

Санитарные потери планировались в размере 20% к имеющемуся составу войск фронта, большая часть потерь предполагалось на долю 49-й армии, наносившей главный удар. Госпитальная база фронта была развернута также в три эшелона. Резерв военно-санитарного управления фронта 2-го Белорусского составляли 10 госпиталей на 5900 коек.

План военно-санитарного управления 1-го Белорусского фронта был составлен исходя из 20-суточной операции с глубиной продвижения войск 160 км. Санитарные потери планировались в размере 15% к численности личного состава.

В исходном положении войск на правом крыле фронта госпитальные базы располагались двумя эшелонами. При этом резерв госпитальных средств составлял 10400 коек [8].

Таким образом, уже при подготовке операции были определены основные недостатки, снижавшие эффективность медицинского обеспечения всей операции такие как: значительная неукомплектованность войск, медицинских частей и учреждений санитарным транспортом, врачами-специалистами (хирургами), недостаточная численность коек в армиях и в резерве фронтов, глубокое эшелонирование и отставание от войск госпитальных баз фронта.

Медицинское обеспечение в ходе операции

Начальник Главного военно-санитарного управления Е.И. Смирнов к началу наступления находился в одном из корпусов 43-й армии 1-го Прибалтийского фронта и двигался с ним в направлении Глубокое–Поставы. Ефим Иванович Смирнов считал изначальное состояние 1-го Прибалтийского фронта наиболее сложным и посчитал необходимым находиться в трудное время именно на этом непростом участке фронта. В своих воспоминаниях он отмечал, что этот фронт к 1 июля сосредоточил в передней линии только 12% фронтовых госпитальных коек. При довольно малой ширине участка прорыва и сконцентрированному скоплению сил, Ефим Иванович считал оптимальным организовать в исходном положении мощную межармейскую госпитальную базу силами и средствами фронта для избегания перегрузки ранеными и больными отдельно взятых баз. В своих воспоминаниях он описывает довольно быстрое продвижение наших войск в полосе фронта с небольшими потерями на первом этапе наступления. Госпитальная база фронта развернутая в районе Городка справлялась с оказанием помощи, систематически эвакуируя железнодорожным транспортом по-

ловину раненых в госпиталя Невеля, Калинина и Ржева. Главное военно-санитарное управление на всём протяжении операции следило за развертывание и передвижением госпиталей фронта и к 11 июля выделило в распоряжение медслужбы фронта ещё 16 госпиталей Центра на 10000 коек. 15 из них развернулись в Витебске и один в Полоцке. И несмотря на это при подведении итогов операции, на данном фронте отмечалось общее отставание в развертывании госпиталей на 5-7 суток, что приводило к 4-х и 5-ти кратным перегрузкам уже развернувшихся госпиталей [6]. Оперируемость в дивизионных медицинских пунктах на данном фронте составила 54,5%, в армейских госпиталях – 22,5-27,5%, в госпитальной базе фронта – 14,4-17%.

На 3-м Белорусском фронте общий план наступления не требовал принципиальных изменений в дислокации госпитальной базы фронта. Госпитали, развернутые в Лиозно, составляли межармейскую госпитальную базу фронтового подчинения сил северной группировки фронта. Госпитали, развернутые в Гусино, составляли госпитальную базу фронтового подчинения для южной группировки фронта. На 3-м Белорусском фронте отмечалась более высокая оперативность в передвижении и развертывании госпиталей, чем на других фронтах. Оперируемость в дивизионных медицинских пунктах на данном фронте составила 58,6%, в армейских госпиталях – 17,4-24,5%, в госпитальной базе фронта – 16,4-23,4% [5].

На 2-м Белорусском фронте в плане медицинского обеспечения изначально была занижена острота решения задач по приближению к войскам фронта сил и средств медицинской службы. Заявки медицинской службы на перевозку госпиталей зачастую оставались без внимания. В результате при подготовке к операции только четыре госпиталя перед началом операции выдвинулись в новые районы. Выдвижение фронтовых госпиталей осуществлялось здесь в меньшем количестве и в более замедленном темпе по сравнению с другими фронтами. Первое их развертывание было произведено только 5 июля в Могилёве, а затем 10 июля в Червене. Первые эшелоны госпитальной базы фронта сформировались во второй половине июля в Новогрудке, Новоельне и Гродно, а на завершающем этапе операции – в Белостоке. Оперируемость в дивизионных медицинских пунктах на данном фронте составила 61,2%, в армейских госпиталях – 22,2-26,9%, в госпитальной базе фронта – 18,8-24,5% [5].

На 1-м Белорусском фронте по мере продвижения войск госпитали фронта последовательно развернулись в Бобруйске, Слуцке, Барановичах, Бресте и Седлеце. Острый недостаток автомобильного транспорта компенсировался гужевым и 2/3 раненых на этом фронте транспортировалось при помощи лошадей. Оперируемость в дивизионных медицинских пунктах на данном фронте составила 46,7%, в армейских госпиталях – 21,1-23,3%, в госпитальной базе фронта – 7,7-9,5% [5].

При подготовке операции практически весь объем снабженческих и эвакуационных перевозок во фронтовом звене выполнялся железнодорожным транспортом. А в ходе операции рассчитывать в начале приходилось только на автомобильный транспорт, так как железные дороги были разрушены и на их восстановление требовалось время.

Медицинским снабжением фронтов руководили опытные организаторы медицинского снабжения. Отдел медицинского снабжения 1-го Белорусского фронта возглавил И.Я. Баренбаум, хорошо известный своими высокими организаторскими качествами и инициативой, проявленными в период Сталинградской операции и в битве на Курской дуге.

Во 2-м Белорусском фронте начальником отдела медицинского снабжения был В.Н. Кудояров. На 3-м Белорусском фронте снабжением медицинским имуществом руководил Р.А. Варшавский. Это

был опытный фармацевт, организатор, участник Гражданской войны. Начальником отдела медицинского снабжения 1-го Прибалтийского фронта был назначен В.М. Фельдман.

В результате, в Белорусской наступательной операции был хорошо организован маневр фронтовыми базами медицинского снабжения - санитарными складами и их подвижными отделениями. Особенно ярко это проявилось на 2-м и 3-м Белорусских фронтах. Склады и их подвижные отделения перемещались методом «переката», когда склад выдвигал вперед подвижное отделение, а при продвижении войск перемещался сам и находился впереди подвижного отделения. В это время подвижное отделение сворачивалось и вновь выдвигалось вперед. Для успешного осуществления «переката» баз снабжения необходимо было оперативно решать проблемы своевременного обеспечения складов и их отделений транспортными средствами. Умело решали эти проблемы начальники отделов медицинского снабжения всех фронтов, участвующих в Белорусской операции, особенно В.Н. Кудояров и Р.А. Варшавский [4].

В ходе наступления вместо оставленного в начале войны в Минске окружного санитарного склада с запасами медицинского имущества, на этом же месте, через три года, наши войска в результате молниеносной наступательной операции захватили

Таблица 2

Боевой состав, численность и людские потери войск в Белорусской стратегической операции [3]

Наименование фронтов	Численность войск к началу операции	Людские потери			
		безвозвратные	Санитарные		
			абс. число	%	среднесуточные
1-й Прибалтийский фронт	359 500	41248	125 053	34,78	1839
3-й Белорусский фронт	579 300	45 117	155 165	26,78	2282
2-й Белорусский фронт	319 500	26 315	91421	28,61	1344
1-й Белорусский фронт	1 071 100	65 779	215 615	20,13	3170
Днепровская военная флотилия	2300	48	54	2,35	2
Итого...	2 331 700	178 507	587308	25,19	8635

тили санитарный склад противника с большими запасами медицинского имущества. В ходе наступления в полосе 3-го Белорусского фронта были захвачены в большом количестве трофейные медикаменты в Орше, Борисове, Лиде, Вильнюсе, Каунасе. Включение в обеспечение медицинским имуществом трофеев, позволило заметно улучшить снабжение наших войск.

Некоторые затруднения фронты испытывали с поставкой комплектов перевязочных средств, бинтов для гипсования и гипса. На 1-м Белорусском фронте проявил инициативу начальник отделения медицинского снабжения И.Я. Баренбаум, организовав заготовку в карьерах на театре военных действий гипсового камня, поставку его армиям фронта, где и вырабатывался медицинский гипс. Из-за недостаточного знания технологии производства гипса и отсутствия специального оборудования, гипс обычно получался невысокого качества, но при смешивании его с гипсом, поставляемым из тыла страны, он успешно применялся для гипсования. Разработанная и внедренная на 1-м Белорусском фронте технология, позволила из гипсового камня изготовить несколько сот тонн гипса в полевых условиях. Опыт 1-го Белорусского фронта Главное военно-санитарное управление распространило и на другие фронты. Повсеместно стали производить гипс из гипсового камня, строительных поделок, регенерировать из гипсовых повязок, снимаемых у раненых.

Нельзя забывать и о вкладе медицинской службы Белорусского партизанского движения в стратегической наступательной операции.

По данным санитарного отдела Белорусского штабов партизанского движения, на период освобождения Белоруссии в 1944 г. партизанские формирования республики имели в своем составе 570 врачей и 2095 работников со средним медицинским образованием. Работа медицинской службы партизанских формирований оказалась достаточно эффективной, особенно при оказании хирургической помощи. Было возвращено в строй более 80% раненых и больных партизан, а в отрядах не отмечалось эпидемических вспышек инфекционных заболеваний. Это был весомый вклад медицинских работников партизанских формирований в общую победу над врагом.

Санитарными отделами штабов партизанского движения были организованы регулярные воздушные рейсы военно-транспортной и санитарной авиации. В период с января по август 1944

года 1-м отдельным авиасанитарным полком было доставлено 16694 литров консервированной крови и кровезамещающих жидкостей, 11507 кг медикаментов и медицинского имущества, 6930 кг различных грузов и перевезено в тыл 9000 членов партизанских семей [2].

Большое значение имело проведение санитарно-эпидемиологической разведки на освобождаемых территориях с целью профилактики распространения заболеваемости в войсках. В ходе Белорусской наступательной операции в полосе 1-го Прибалтийского фронта было выявлено 932 больных сыпным тифом, в районе 3-го Белорусского фронта 493 больных сыпным тифом, 393 больных брюшным тифом, 1100 больных дизентерией [7]. Это требовало от медицинской службы особой бдительности в отношении инфекционных заболеваний и проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий не только в войсках, но и среди местного населения. Медицинским службам фронтов удалось в целом обеспечить эпидемическое благополучие войск в ходе операции.

Санитарные потери в Белорусской наступательной операции в целом составили за все фронты 587 308 ранеными и больными (раненых 86,7%, больных 13,3%). А безвозвратные потери составили 178 507 человек (табл. 2) [3]. В ходе операции значительными были потери среди санитаров, санитаров-носильщиков и санитарных инструкторов. В 65-й армии 1-го Белорусского фронта потери санитарных инструкторов достигли 134,6% к списочной численности при постоянном пополнении их состава [5].

Выводы:

1. Белорусская стратегическая наступательная операция «Багратион» готовилась в условиях максимальной секретности, характеризовалась огромным размахом и разнообразием форм боевых действий войск, а также высокими темпами наступления.
2. Планирование медицинского обеспечения наступательной операции в всех фронтах изначально осуществлялось исходя из заниженного прогноза вероятных санитарных потерь и глубины проведения операции.
3. На планирование и подготовку медицинского обеспечения стратегической наступательной операции «Багратион» отрицательно повлияло неукомплектованность войск, медицинских частей и учреждений санитарным транспортом, врачами-специалистами,

недостаточная численность коек в армиях и в резерве фронтов, глубокое эшелонирование госпитальных баз фронта.

4. Несмотря на то, что расположение госпитальных баз фронтов и загрузка лечебных учреждений в них не в полной мере отвечали задачам и характеру боевых действий войск, к началу операции усилиями военно-санитарных управлений фронтов удалось приблизить к войскам первые эшелоны госпитальных баз и последовательно развертывать передовые госпитали в освобождаемых населённых пунктах.
5. В этой операции медицинская служба получила богатый и многогранный опыт медицинского обеспечения войск в сложных условиях стремительного наступления, который лег в основу наступательных операций 1944-1945 гг.

Литература

1. Балмасов А.А. Основные черты медицинского обеспечения Белорусской наступательной операции / А.А. Балмасов - Текст: непосредственный // Воен.-мед. журн. - 1969. - № 8. - С. 10-15.
2. Ишутин О.С. Партизанская медицина Беларуси в Великую Отечественную войну 1941-1945 гг. / О.С. Ишутин, С.И. Леоник - Текст: непосредственный // Военная медицина. - 2014. - №2.- С.147-151.
3. Кривошеев Г.Ф. Россия и СССР в войнах XX века: Потери Вооруженных Сил: Статистическое исследование / Г.Ф. Кривошеев. - М.: Олма-Пресс, 2001. - 608 с.
4. Медицинское снабжение и военная фармация Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. / А.А. Будко, В.И. Гегелашвили, В.П. Лапин [и др.]. - СПб.: Фарос Плюс, 2001. - 124 с.
5. Медицинское обеспечение Советской Армии в операциях Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. Т.2. / Ю.С. Асанин, А.С. Георгиевский, Н.Г. Иванов [и др.]. - Москва: Военное издательство, 1993. - 416 с.
6. Смирнов Е.И. Война и военная медицина / Е.И. Смирнов. - Москва: Медицина, 1979. - С. 317-354.
7. Очерки истории советской военной медицины / Ред. Д.Д. Кувшинского, А.С. Георгиевского. - Ленинград: Медицина, 1968. - 528 с.
8. Шелепов А.М. Организация медицинского обеспечения Белорусской операции 1944 г. «Багратион». / А.М. Шелепов, С.И. Леоник, В.Н. Пономаренко - Текст: непосредственный // Воен.-мед. журн. - 2014. - № 6. - С. 13-23.

Контакты авторов:

Демьянков К.Б.

e-mail: alex94-07@bk.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Снегирева Т.Г.², Барулина В.А.¹, Костцова Н.Г.²

КОРПОРАТИВНАЯ КУЛЬТУРА

КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ

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

² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патрика Лумумбы»

Аннотация. В статье авторы рассматривают природу корпоративной культуры с точки зрения одного из современных направлений в экономической теории – неоинституциональной экономики. Из научной литературы видно, что правила, которые образуют «Платформу» института корпоративной культуры, делают ее уникальным ресурсом и конкурентным преимуществом во времена экономической нестабильности, когда потребность в изменениях в самой медицинской организации становится все более острой. Проанализирована система управления внутренними и внешними условиями медицинской организации и дополнена новыми аналитическими элементами – концепцией «климата социально-психологическими условиями». Авторы рассматривают возможные причины сопротивления сотрудников переменам и изучают способы их преодоления. В конце статьи делается вывод о растущем значении корпоративной культуры, демонстрируются результаты эмпирического исследования.

Ключевые слова: управление изменениями, медицинский работник, корпоративная культура, публичность, каналы информирования, организация.

Snegireva T.G.², Barulina V.A.¹, Kostsova N.G.²

CORPORATE CULTURE AS A CHANGE MANAGEMENT TOOL

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, Russia

² Medical Institute of the Federal State Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba"

Abstract. in the article, the authors consider the nature of corporate culture from the point of view of one of the modern trends in economic theory – neo-institutional economics. It is clear from the scientific literature that the rules that form the "Platform" of the institute of corporate culture make it a unique resource and competitive advantage in times of economic instability, when the need for changes in the medical organization itself is becoming more acute. The management system of internal and external conditions of a medical organization is analyzed and supplemented with new analytical elements – the concept of "climate socio-psychological conditions". The authors consider possible reasons for employees' resistance to change and explore ways to overcome them. At the end of the article, a conclusion is drawn about the growing importance of corporate culture, and the results of an empirical study are demonstrated.

Keywords: change management, medical professional, corporate culture, publicity, information channels, organization

Целью исследования является поиск инструмента по улучшению управлению изменениями для успешной трансформации организации.

Введение:

На протяжении многих лет исследователей волновали вопросы корпоративной культуры. Есть много определений понятия «корпоративная культура», но можем представить, обобщив, следующее обозначение: **корпоративная культура** – модель, по которой работники организации взаимодействуют друг с другом и с пациентами в медицинской организации.

Данная модель построена в виде метафорической модели, именуемую «Луковицей культуры» (рис.1). Эта модель основана на степени регулирующего воздействия на человека. Сила регулирующего воздействия на поведение сотрудников в организации возрастает по мере продвижения в более глубокие слои «культурной среды», в которой действуют законы и ценностные ориентации.

В современном мире корпоративная культура все больше завоевывает доминирующее положение в профессиональной деятельности человека и позволяет приобрести качественно новый этап развития в межкорпоративных отношениях между работниками. Исследователей больше всего интересуют вопросы корпоративной культуры в крупных медицинских организациях. В данный момент настало время, когда тысячи людей более или менее знают, как может развиваться культурная жизнь в организации, которая может повлиять на изменения в организации, описывал нидерландский социолог Г. Хофтеде.

На деятельность современного предприятия влияют как постоянно меняющиеся условия внешней, так и внутренней среды, которые также могут характеризоваться высоким уровнем определенных экономических, социально-политических, природно-климатических и других характеристик.

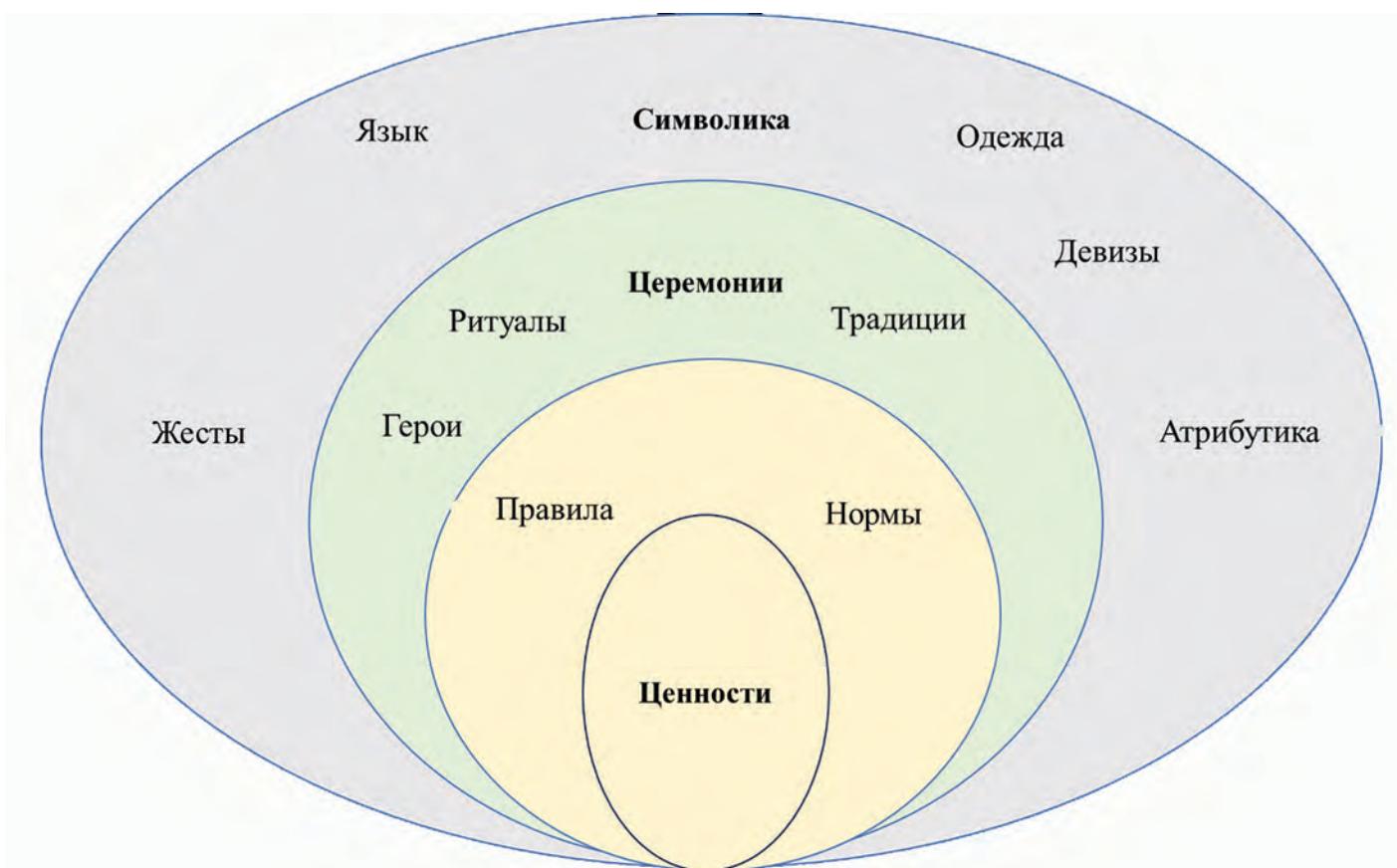


Рис. 1. Интегральная модель – «Луковица культуры»

При этом большинство авторов рассматривают изменения только с точки зрения инноваций. Таким образом, возникает необходимость в научной разработке типологии и видов изменений в отрасли, алгоритма их управлением и конкретизации понятия «изменения» на основе корпоративной культуры медицинской организации [4].

Так, профессор кафедры управления РГГУ Г.А. Шишкова пишет: «Инновации могут открыто приниматься или не приниматься. Инновационный потенциал организации будет тем успешнее реализован, чем сильнее приверженность персонала организации к реализации стратегии, и зависеть от того, насколько люди стремятся достигнуть наилучших результатов на рабочем месте» [2].

Корпоративная культура, стили управления, цели, миссия и стратегия медицинской организации включают работника в систему сплоченности, формируя общую инновационную культуру организации.

Корпоративная культура позволяет наладить внутрикорпоративные отношения и связи.

Результаты деятельности любой организации необходимо связывать с корпоративной культурой, часто трактуемой как «управление системой

ценностей». Можно выделить два типа влияния корпоративной культуры на эффективность деятельности организаций:

– влияние доминирующего типа культуры организации на успешность развития бизнеса. Сложившаяся корпоративная культура может быть эффективной и способствовать достижению целей организации, а может, наоборот, оказывать сильное негативное влияние на эффективность деятельности. Успешными бывают те организации, у которых сформировавшаяся корпоративная культура внутренне не противоречива, согласована со стратегией развития и соответствует особенностям медицинской деятельности и объективным требованиям внешней среды;

– влияние разногласий между реализуемыми и официально закрепленными правилами, нормами и процедурами. Уровень управляемости напрямую зависит от характера неформальных норм и правил, а также степени их влияния на деятельность организаций. В отличии от Г.А. Шишковой, А.В. Давыдов и др. описывают управления изменениями с помощью контроля развития организации и делают основной упор на корректировку хода работы с внедрением системы качества [5]. Однако

Н.Г. Подвойская говорит, что при разработке практического подхода к управлению изменениями в первую очередь необходимо учитывать тип организации.

Несмотря на то, что существует множество определений типов организаций, для управления изменениями наиболее подходят определения типов (образов, метафор) организаций, описанные Г. Морганом (1986), из которых Э. Кемерон и М. Грин выбирают четыре наиболее «полярных» образа организаций с точки зрения подхода и действий при изменениях [1].

Однако по мнению исследователей данный вопрос рассматривает, что правила, составляющие «каркас» института корпоративной культуры, становятся уникальным ресурсом и конкурентным преимуществом в периоды экономической нестабильности, когда обостряется необходимость изменений внутри самой медицинской организации [3]. В настоящее время часто встречаются такие организационные изменения: как изменение организационной структуры, реструктуризация, слияния/поглощения, реинжиниринг бизнес-процессов, разработка и внедрение IT-решений, разработка и внедрение сбалансированной системы.

Материалы и методы исследования:

Для сбора информации были использованы методики Р. Дафта [13] и оценка готовности компании к переменам — управление переменами (Rampersad) [14].

Основной метод, который используется для диагностики культуры — это метод опроса. Так в ан-

кете Р. Дафта, для оценки мощности организационной культуры дается 13 утверждений. Необходимо выразить степень согласия по пятибалльной шкале. Если сумма равна 52 баллам и выше, то можно сделать вывод, что в организации существует мощная организационная культура. Если оценка находится в диапазоне от 26 до 51 балла, то компания характеризуется умеренно сильной культурой. Если после обработки опросника организация набрала менее 25 баллов, ее культура отнюдь не способствует адаптации к внешней среде и не соответствует потребностям ее членов. Утверждения касаются норм и ценностей организации, а также взаимоотношений с руководством [12].

Далее респондентам предложена методика по Оценки готовности компаний к переменам — управление переменами (Rampersad). Методы мат-статистики.

Выборка:

Выборка состояла из 300 работников медицинской организации, находящихся в ситуации организационных изменений, из них — 90,7% (n=272) женщины, 28 мужчин (рис.2), в возрасте от 20 до 70 лет. Медиана распределения выборки по возрасту составила 37 лет, среднее значение равно 45,5 годам. Средний стаж на данном рабочем месте — 20,5 лет.

Описание результатов:

После ответов респондентов по методике Р.Ф. Драфт, был проведен анализ результатов. Сумма оценок составила 47 балла, это говорит о том, что в данной медицинской организации умеренно сильная культура. Это свидетельствует, что орга-

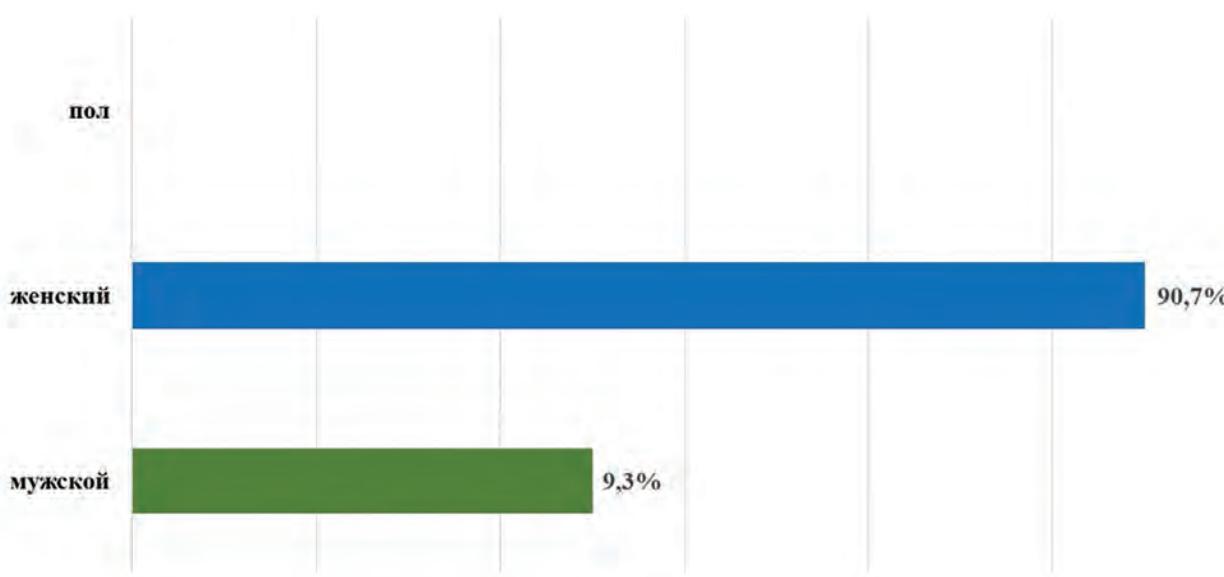


Рис. 2. Гендерное распределение

анизационная культура существует, но проникла не во все сферы жизни организации. Такой результат может означать, что организация имеет определенные преимущества в своей организационной культуре, но также есть некоторые недостатки, которые могут препятствовать ее развитию и достижению более высоких результатов. В медицинской организации есть некоторые преимущества организационной культуре, такие как четкие ценности и миссия, хорошая коммуникация между сотрудниками, а также стабильность и надежность в

работе. Однако, возможно, есть некоторые слабые стороны, которые могут препятствовать ее развитию и достижению более высоких результатов, такие как недостаточная инновационность, низкий уровень участия сотрудников в процессе принятия решений или недостаточная гибкость в адаптации к новым требованиям работы.

Далее были подведены итоги методики по «Оценке готовности компании к переменам – управление переменами (Rampersad)», которая выявила, что 15,7% (n=47) работников считают,

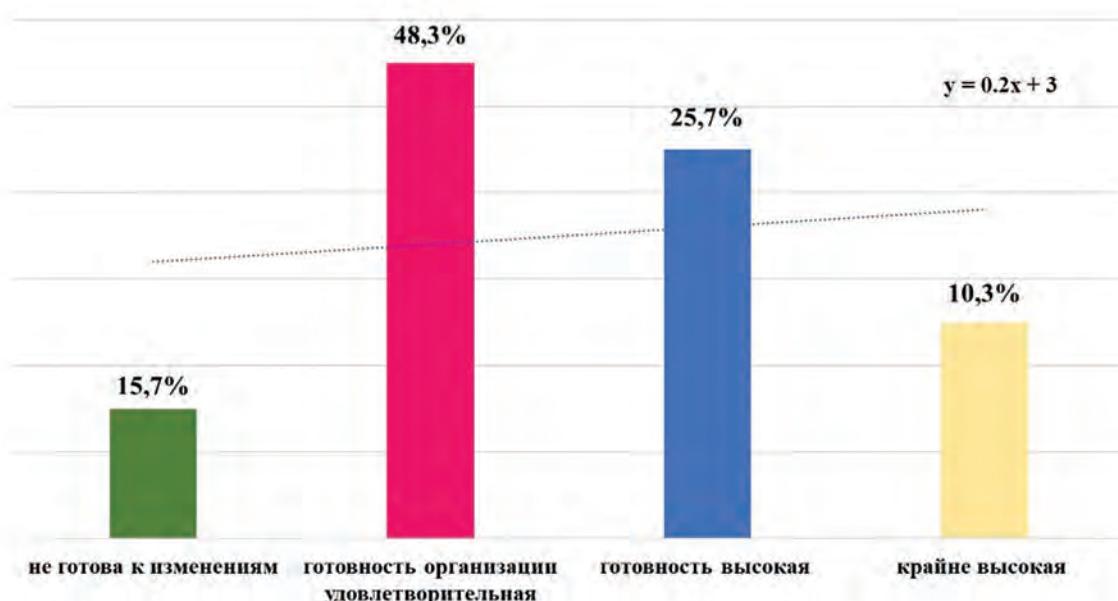


Рис. 3. Готовность организации к изменениям

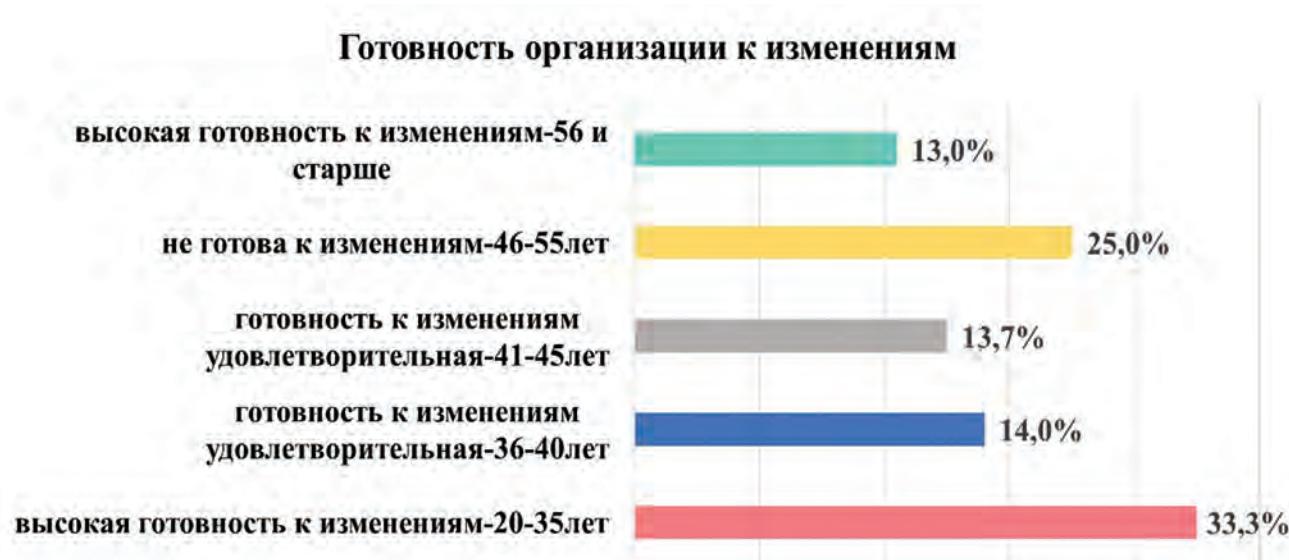


Рис. 3. Готовность организации к изменениям, по мнению сотрудников различных возрастных групп

что организация не готова к изменениям; 48,3% (n=145) считают, что готовность организации удовлетворительная; 25,7% (n=77) – готовность высокая и 10,3% (n=31) – крайне высокая (рис.3).

Восприятие готовности к переменам в организации различается у работников различных возрастных групп. Более высокую готовность к изменениям видят 20–35-летние работники 33,3% (n=100) и 36–40-летние 14,0% (n=42), 13,7% (n=41) 41–45-летних работников считают, что готовность к изменениям удовлетворительная, 25,0% (n=75) 46–55 -летних работников считают, что организация вообще не готова к изменениям. Интересно, что работники в возрасте от 56–60 лет и старше (n=42) считают, что готовность организации к изменениям высокая (13,0%) и крайне высокая 1,1% (n=3) и никто из них не указал, что организация не готова (или готова удовлетворительно) к переменам (рис.4).

Гендерные отличия в восприятии организационных изменений были выявлены следующие: 45,9% (n=125) женщин считают, что готовность организации – на удовлетворительном уровне; 54,1% (n=147) женщин – на высоком уровне.

Работники-мужчины в своих мнениях больше склоняются к тому, что организация имеет готовность к изменениям на высоком уровне – 50% (n=14) и на очень высоком уровне – 28,4% (n=8).

Необходимо отметить, что в медицинской организации проводится большая работа по реализации организационных изменений в различных направлениях: управления изменениями (разработка целей, задач и т.д.); работа с руководителями, работниками; гражданами; СМИ; с надзорными органами; с другими организациями и др.

В штате медицинской организации есть профессиональные специалисты-психологи, которые помогают работникам и руководству организации в проведении изменений и управлении изменениями. Они проводят информационную, методическую, консультационную работу, а также семинары повышения квалификации, профессиональные и личностные тренинги для персонала.

В ходе проведения исследования были проведены экспертные опросы (заочные в Google формате), в результате которых выделены методы и технологии, которые необходимо использовать при разработке и реализации изменений в организациях, в том числе при сопротивлении персонала изменениям. Эксперты отнесли к ним следующие: постоянное, пошаговое информирование работников;

вовлечение работников в процесс принятия решений; поддержка работников; личные беседы; переговоры; маневрирование и мягкое манипулирование; разработка разнообразных программ вывода на пенсию; разработка компенсационных программа для уходящих; обучение кадрового резерва; активное вовлечение работников в модернизацию; контроль психологического климата в коллективах; контроль уровня вовлеченности персонала; проведение психологических тренингов и занятий; проведение консультационных мероприятий психологического и организационного характера.

Количество организационных изменений в современном мире будет постоянно увеличиваться и необходимо использовать все ресурсы науки и практики, чтобы руководители и работники выходили из этих процессов с минимальными потерями, а организации переходили на новые более высокие уровни функционирования.

Выводы:

Анализ результатов исследования сформулировал факторы формирования корпоративной культуры и показал, что последняя является предметом развития и должна изменяться в течение всей жизни медицинской организации. При этом в силу «глубинности» базовых предположений и их «устойчивости» указанные процессы протекают скорее постепенно и эволюционно, чем радикально и революционно. Данное подтверждение видно из методики «Оценка готовности компаний к переменам – управление переменами (Rampersad)», которая была проведена в медицинской организации.

Обычно организация растет за счет привлечения новых членов, приходящих из организаций с другой культурой. Новые работники медицинской организации, хотя они этого или нет, заносят в нее «вирус» другой культуры. Какая из культур «выживет», во многом зависит от ее силы, так как последнее влияет на интенсивность определенных образцов поведения. Однако результаты свидетельствуют обратное, так 13,7% работников в возрасте 41–45-лет считают, что готовность к изменениям удовлетворительная и более высокую готовность к изменениям видят только 33,3% 20–35-летних работников и 14% 36–40-летних.

Поэтому поиск благоприятных условий для изменения организации является прерогативой медицинских топ-менеджеров, которые должны выступать инициаторами и гарантами изменений в формальной и неформальной составляющих.

Изменения, в которых нуждается медицинская организация, могут носить внешний характер, и рядовые работники могут лишь частично оценить, сформулировать и скорректировать их.

Таким образом, искусство управления в целом и управление изменениями с корректировками в частности является необходимым условием стабильности медицинской организации, особенно во время экономической нестабильности.

Литература

1. Подвойская, Н.Г. Управление изменениями: концепции, подходы, ошибки // Научные труды Вольного экономического общества России. 2009. № 1/14 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-izmeneniyami-kontseptsii-podhody-oshibki> (дата обращения: 24.10.2023).
2. Шишкова, Г.А. Корпоративная культура как инструмент управления организацией // Вестник РГГУ. Серия «Экономика. Управление. Право». 2011. №4 (66). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korporativnaya-kultura-kak-instrument-upravleniya-organizatsiey-1> (дата обращения: 26.10.2023).
3. Пономарева Е.Е. Корпоративная культура и управление изменениями // Вестник Сибирского государственного университета путей сообщения. 2015. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korporativnaya-kultura-i-upravlenie-izmeneniyami> (дата обращения: 26.10.2023).
4. Махнова Н.А. Совершенствование управления изменениями в региональной системе здравоохранения // Сервис в России и за рубежом. 2016. №6 (67). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-upravleniya-izmeneniyami-v-regionalnoy-sisteme-zdravooohraneniya> (дата обращения: 24.10.2023).
5. Давыдова А.В., Сахарова А.Д., Ехлакова Е.А. Управление изменениями в организации // Economics. 2021. №2 (49). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-izmeneniyami-v-organizatsii> (дата обращения: 24.10.2023).
6. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» / С.Н Алексеенко, В.Ф. Арженцов, Л.В. Верменникова, Д.В. Веселова, В.С. Дегтярев, В.И. Стародубов // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-upravleniya-izmeneniyami-v-meditsinskoy-organizatsii-v-ramkah-realizatsii-federalnogo-proekta-sozdanie-novoy-modeli> (дата обращения: 24.10.2023).
7. Управление изменениями в процессе внедрения цифровых технологий в медицинских организациях стационарного звена: опыт города Морозовска / И.А. Тыров, А.С. Токарев, А.К. Небытова, А.Ф. Завалко // Национальное здравоохранение. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-izmeneniyami-v-protsesse-vnedreniya-tsifrovyyh-tehnologiy-v-meditsinskikh-organizatsiyah-statsionarnogo-zvena-opyt-goroda> (дата обращения: 24.10.2023).
8. Запорожский, И.А. Обоснование стратегии совершенствования управления ведомственным много-профильным лечебно-профилактическим учреждением (на примере З Окружного военного клинического госпиталя): 14.00.33 - общественное здоровье и здравоохранение : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Запорожский, Иван. Александрович; ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Росздрава» и в ФГУ «301 Окружной военный клинический госпиталь ДВО» Министерства обороны Российской Федерации. Хабаровск, 2009. -27с.
9. Садвокасов Б.С., Темербаева Ж.А. Разработка и внедрение системы менеджмента качества на // Вестник науки. 2020. №4 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-i-vnedrenie-sistemy-menedzhmenta-kachestva-na-predpriyatiu> (дата обращения: 26.10.2023).
10. Открытый электронный Bitobe ресурс <https://blog.bitobe.ru/article/kulturnye-izmereniya-khofstede/> (дата обращения: 26.10.2023).
11. Пушкин, К.Б. Теоретические основы реструктуризации: Учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во СГУПСа, 2013. 175 с.
12. Машков В.Н. Практика психолого-лического обеспечения руководства, управления, менеджмента. –СПб.: Речь, 2005 – 304 с.
13. Дафт Р.Ф. Методики для диагностики организационной культуры. URL <http://www.trkk.ru/data/tools/131-oprosnyy-list-ocenka-sily-organizacionnoy-kultury.html> (дата обращения: 26.10.2023).
14. Оценка готовности компаний к переменам – управление переменами (Rampersad) – URL <https://goo.gl/Hp7i> (дата обращения: 26.10.2023).

Контакты авторов:

Барулина В.А.

e-mail: baruvita@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



>



>