

**Экономические вопросы управления
Economic issues in administration**

DOI: 10.24412/2070-1381-2023-96-7-22

**Некоторые вопросы оценки экономической эффективности инновационных
продуктов регенеративной медицины**

Арбатский Михаил Спартакович

Заведующий лабораторией искусственного интеллекта и биоинформатики, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; соискатель, факультет государственного управления, МГУ имени М.В. Ломоносова; лаборант-исследователь, факультет фундаментальной медицины, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ.

E-mail: algenubi81@mail.ru

SPIN-код РИНЦ: [5840-3595](#)

ORCID ID: [0000-0003-4188-1898](#)

Воронов Александр Сергеевич

Доктор экономических наук, доцент, факультет государственного управления, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ.

E-mail: voronov@spa.msu.ru

SPIN-код РИНЦ: [4606-5045](#)

ORCID ID: [0000-0003-0058-9217](#)

Аннотация

Проблема оценки экономической эффективности от внедрения инновационных лекарственных препаратов замедляет развитие отрасли регенеративной медицины. Отсутствие примеров применения биомедицинских препаратов затрудняет доказательство снижения экономического бремени. Можно перечислить несколько основных причин такого положения. Во-первых, большинство исследований не рассматриваются как потенциальные для дальнейшего трансфера в клиническую практику. Во-вторых, сам процесс внедрения новых разработок занимает очень длительное время, и в этот момент нет возможности произвести такие оценки, так как стоимость лечения такими препаратами неизвестна. В-третьих, крайне сложно экстраполировать оценки сравнения имеющихся и предлагаемых методов лечения на западе, так как формирование стоимости сильно отличается. В представленном исследовании приводится информация об эпидемиологии, имеющихся зарубежных препаратах и отечественных разработках, стоимости лечения за рубежом и тарифах на текущие варианты лечения таких нозологий, как цирроз печени, мужское бесплодие и повреждение периферических нервов. Приводится также информация об экономическом бремени данных заболеваний для экономики России. Несмотря на очевидную экономию бюджетных средств при использовании инновационных лекарственных препаратов по сравнению с малыми молекулами, их внедрение требует развития инфраструктуры, обучения специалистов по новой специальности, внесения изменений в существующие регуляторные документы. Включение высокотехнологичных лекарственных препаратов по указанным заболеваниям в клиническую практику занимает много времени по причине отсутствия доказательств экономической эффективности от их применения. В связи с этим основной задачей представленного исследования является рассмотрение вопросов и возможностей оценки экономического эффекта от внедрения инновационных продуктов регенеративной медицины в практику здравоохранения.

Ключевые слова

Регенеративная медицина, экономическое бремя, экономическая эффективность, инновационные продукты, цирроз печени, мужское бесплодие, повреждение периферических нервов, ишемия конечностей.

**Some Issues of Assessing Economic Efficiency of Innovative Products of Regenerative
Medicine**

Mikhail S. Arbatsky

Head of Artificial Intelligence and Bioinformatics Laboratory, The Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Medical University; PhD applicant, School of Public Administration, Lomonosov Moscow State University; Research assistant, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

E-mail: algenubi81@mail.ru

ORCID ID: [0000-0003-4188-1898](#)

Aleksandr S. Voronov

DSc (Economics), Associate Professor, School of Public Administration, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

E-mail: voronov@spa.msu.ru

ORCID ID: [0000-0003-0058-9217](#)

Abstract

The problem of assessing the economic efficiency of introducing innovative drugs slows down the development of the regenerative medicine industry. The lack of examples of biomedical products use makes it difficult to prove that the economic burden has been reduced. There are several main reasons for this situation. First, most studies are not considered as potential for further

transfer to clinical practice. Secondly, the process of introducing new developments takes a very long time and at this moment it is not possible to make such estimates, since the cost of treatment with such drugs is unknown. Thirdly, it is extremely difficult to extrapolate estimates of the comparison of available and proposed methods of treatment in the West, since the cost formation is very different. The presented study provides information on epidemiology, available foreign drugs and domestic developments, the cost of treatment abroad and tariffs for current treatment options for such nosologies as cirrhosis of the liver, male infertility and damage to peripheral nerves. Information is also provided on the economic burden of these diseases for the Russian economy. Despite the obvious savings in budgetary funds when using innovative drugs compared to small molecules, their implementation requires infrastructure development, training of specialists in a new specialty, and changes to existing regulatory documents. The inclusion of high-tech drugs for these diseases in clinical practice takes a long time due to the lack of evidence of cost-effectiveness from their use. In this regard, the main objective of the presented study is to consider the issues and opportunities for assessing the economic effect of introducing innovative products of regenerative medicine into healthcare practice.

Keywords

Regenerative medicine, economic burden, cost-effectiveness, innovative products, liver cirrhosis, male infertility, peripheral nerve damage, limb ischemia.

Введение

Доступность инновационных лекарственных препаратов зависит от того, включены ли они в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) и клинико-статистическую группу заболеваний (КСГ) системы обязательного медицинского образования (ОМС) и возможно ли включение в план лечения таких препаратов по программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи¹. При отсутствии таких препаратов в этих списках их использование ограничено проведением клинических испытаний в клиниках и испытаниями в научно-образовательных и научно-клинических центрах. Однако включение высокотехнологичных препаратов занимает много времени по причине отсутствия доказательств экономической эффективности от их применения. Основной задачей данного исследования является оценка экономического эффекта от внедрения инновационных продуктов регенеративной медицины — биомедицинских препаратов. Ряд таких лекарственных препаратов представлен в Таблице 1 в зависимости от этапа разработки и механизма действия.

Таблица 1. Биомедицинские препараты регенеративной медицины, находящиеся на различных этапах разработки²

Название препарата/действующая субстанция	Направление воздействия
Клинические исследования	
Корвиан (ген VEGF)	Восстановление кровеносных сосудов.
Иннервин (ген BDNF)	Восстановление периферических нервов.
Юпикор (ген урокиназы)	Восстановление кровеносных сосудов.
Завершенные доклинические исследования	
Васкопэтин (сочетание генов ангиопоэтина и HGF)	Восстановление кровеносных сосудов.
Гепатофибrol (сочетание генов урокиназы и HGF)	Восстановление внутренних органов.
Сочетание генов урокиназы и BDNF	Восстановление периферических нервов.
Доклинические исследования	
Секретом стволовых клеток с коллагеновым матриксом	Восстановление функции половой системы и целостности наружных покровов.
Секретом мультипотентных стромальных клеток человека	Восстановление целостности наружных покровов и кровеносных сосудов.

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 года № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» // Гарант [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405965459/> (дата обращения: 20.11.2022).

² Составлено авторами.

В исследовании представлена информация об эпидемиологии, имеющих зарубежных препаратов и отечественных разработках, стоимости лечения за рубежом и тарифах на текущие варианты лечения таких нозологий, как цирроз печени, мужское бесплодие и повреждение периферических нервов; рассматриваются вопросы оценки экономического эффекта и перспективного внедрения в практику здравоохранения представленных инновационных продуктов (лекарственных препаратов) по каждому из указанных заболеваний.

Цирроз печени (ЦП)

Мировой рынок лечения болезней печени, по оценкам экспертов, с 900 млрд рублей в 2022 году увеличится до 1,6 трлн рублей к 2027 году при совокупном среднегодовом темпе роста 11,72% за прогнозируемый период³.

По данным ВОЗ, на долю смертности от ЦП приходится до 1,8% случаев в европейских странах, что составляет 170 000 человек в год. Самыми распространенными причинами формирования ЦП являются хронический вирусный гепатит С (ХГС) и алкогольная болезнь печени. Ежегодно от причин, связанных с употреблением алкоголя, умирает 2,5 млн человек, среди которых 320 000 — люди в возрасте от 15 до 29 лет. С 2001 г. в России ежегодно регистрируется более 40 тыс. впервые выявленных случаев ХГС, а доля гепатита С в структуре хронических вирусных гепатитов составляет более 60%. Заболеваемость хроническим гепатитом С в 2016 году в России составила 5,8 млн человек [Mukomolov et al. 2016].

По данным отчета Европейской ассоциации по изучению печени, около 40% трансплантаций печени в Европе проводится по поводу ЦП вирусной этиологии, 33% — алкогольной и еще 5% — вследствие сочетания этих этиологических факторов, при этом процентное соотношение может варьировать в зависимости от страны [Angeli et al. 2018; Ивашкин и др. 2021].

В течение последних 20 лет трансплантация печени стала распространенной практикой лечения большинства тяжелых заболеваний печени. В США около 16 000 пациентов находятся в листе ожидания на трансплантацию печени. Только 38% из них смогут получить трансплантацию из-за нехватки органов. Была предложена модель, предсказывающая потребность в трансплантации печени через 20 лет. Для расчетов была использована текущая стоимость трансплантации при имеющихся технологиях. Затем эта стоимость сравнивалась со стоимостью трансплантации аутологичной печени [Nabka et al. 2015].

Снижение стоимости лечения цирроза печени и трансплантации может быть достигнуто разработкой и внедрением клеточных методов для получения гепатоцитов и печеночной ткани. Предложено использование для генетической терапии экспериментального фиброза печени невирусных плазмидных конструкций, несущих гены фактора роста гепатоцитов (HGF) и урокиназы (uPA), комбинация которых одновременно стимулирует деление гепатоцитов и способствует разрушению межклеточного матрикса. Биохимическими и гистологическими методами доказана эффективность разработанной комбинации генов HGF и uPA при лечении экспериментального фиброза; установлена безопасность использованных кДНК человека в составе содержащих их экспрессионных векторов для лабораторных животных [Евсеева, Рубцов 2015].

³ Global Liver Disease Treatment Market Size, Share, Trends, COVID-19 Impact & Growth Analysis Report — Segmented by Treatment Modality, Disease Type and Region — Industry Forecast (2022 to 2027) // MarketDataForecast [Электронный ресурс]. URL: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/liver-disease-treatment-market> (дата обращения: 14.11.2022).

Обзор инновационных биомедицинских компаний показал, что существуют разработки методов лечения цирроза печени стволовыми клетками, в частности стволовыми клетками менструальной крови и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) (Таблица 2).

Таблица 2. Мировые разработки препаратов для лечения цирроза печени⁴

Компания	Препарат	Тип
Regenerative Medicine Limited	UC-MSC infusion	Мезенхимальные стволовые клетки пуповины
S-Evans Biosciences, Inc	MenSC transplantation	Стволовые клетки менструальной крови (MenSCs)
Vigconic (International) Ltd	Vitaliver ⁵	Китайская народная медицина
Alliancells Bioscience Corporation Limited ⁶	МСК	Стволовые клетки

Коллективом авторов Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (МГУ) был зарегистрирован патент на лекарственное средство для лечения фиброза печени, способ его получения и способ лечения фиброза печени с рабочим названием «Васкопоэтин» (сочетание генов урокиназы и HGF)⁷. Лекарственное средство по анализируемому заболеванию разрабатывалось в Московском университете при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 14-24-00086 «Механизмы регуляции направленного роста нервов и сосудов компонентами фибринолитической системы и GPI-заякоренными навигационными рецепторами». Размер финансирования грантов этого типа конкурса составляет от 5 до 20 млн руб/год⁸. Как правило, подобные гранты продлеваются до трех лет. Таким образом, на этап исследований может быть затрачено до 60 млн руб.

Для того, чтобы оценить экономический эффект инновационного клеточного препарата или способа лечения, нужно знать его стоимость. Рынок инновационных продуктов регенеративной медицины только начинает формироваться, поэтому у специалистов таких данных пока еще нет. Стоит обратить внимание на стоимость текущего варианта лечения. Она может варьировать в широком диапазоне, в зависимости от ценовой политики клиники. Для ориентировочных расчетов можно использовать тарифы ОМС (Таблица 3). Список медицинских услуг ОМС включает далеко не все варианты диагнозов. Несмотря на это, можно сформировать примерное понимание порядка стоимости того или иного заболевания при использовании текущих вариантов его лечения. Так, законченный случай лечения цирроза печени при хроническом гепатите стоит 90 тыс. руб., один день нахождения пациента в дневном стационаре терапевтического или хирургического профиля — 618 и 845 руб. соответственно (Таблица 4). Консервативное лечение на начальных стадиях недорогое, но при прогрессировании заболевания необходимо применение альбумина, стоимость которого составляет до 3300 руб. за 100 мл. В случае необходимости трансплантации печени стоимость лечения составит около 1,2 млн руб. (Таблица 5).

⁴ Составлено авторами.

⁵ A Phase II, Double-blinded, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vitaliver in Patients with Decompensated Cirrhosis // Clinical Trials [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562783> (дата обращения: 10.11.2022).

⁶ Safety and Efficacy Study of Umbilical Mesenchymal Stem Cells for Liver Cirrhosis (LC) // Clinical Trials [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01573923> (дата обращения: 10.11.2022).

⁷ RU2615445C2.

⁸ Карточка проекта, поддержанного российским научным фондом // РФФИ [Электронный ресурс]. URL: <https://rscf.ru/project/14-24-00086/> (дата обращения: 10.11.2022).

Таблица 3. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках территориальной программы ОМС⁹

№	Код услуги	Наименование услуги	Тариф, руб.
208	71060	Хронический гепатит, цирроз печени , портальная гипертензия	89 978,04
1018	171060	Хронический гепатит. Цирроз печени	76 530,37
1019	171061	Хронический гепатит. Цирроз печени (при совместном нахождении с ребенком одного из родителей, иного члена семьи или иного законного представителя)	85 280,43
1492	183080	Острая печеночная недостаточность (вирусный гепатит, цирроз печени , отравления)	25 264,56
1493	183081	Острая печеночная недостаточность (вирусный гепатит, цирроз печени , отравления) (при совместном нахождении с ребенком одного из родителей, иного члена семьи или иного законного представителя)	25 514,57

Таблица 4. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в условиях дневного стационара в рамках территориальной программы ОМС, применяемые в том числе для осуществления горизонтальных расчетов¹⁰

№	Код услуги	Наименование услуги	Тариф, руб.
1	97001	Дневной стационар хирургического профиля	845,28
2	97002	Дневной стационар терапевтического профиля	618,59

Таблица 5. Консервативное и хирургическое лечение цирроза печени¹¹

Лечение	Комментарий	Максимальная розничная цена, руб.
Спиронолактон (калийсберегающий диуретик) [Ивашкин и др. 2021]	100 мг/сутки	От 60 до 105 (20 таблеток)
Фуросемид/Торасемид («петлевые» диуретики)	40/5 мг сутки	От 10 до 80 (10 таблеток)
Альбумин человека	8 г. на каждый удаленный литр асцитической жидкости	От 1800 до 3300 (100 мл., 10%)
Трансплантация печени ¹²	Хирургическое лечение	1 171 200

Особую проблему в оценке экономической эффективности инновационных методов лечения цирроза печени составляет увеличивающаяся с каждым годом необходимость в органах для трансплантации. Поэтому здесь необходимо особо отметить роль клеточных методов лечения подобных заболеваний. Такие подходы решают проблему нехватки органов, так как для получения ткани или органа можно использовать собственные клетки пациента. Это не только повышает шансы пациента на выживание, но и создает условия для постепенного отказа от трансплантации органов.

Стоимость стационарного лечения одного больного циррозом печени составляет примерно 350 тыс. руб. [Жданов, Козлов 2016]. Стоимость лечения цирроза печени с использованием клеточной терапии на текущий момент неизвестна. Наблюдаемые результаты применения клеточных технологий позволяют сделать вывод о том, что при широком внедрении этого метода лечения затраты на лечение данной патологии можно будет снизить минимум в два раза. В основном этот эффект связан с особенностью клеточной терапии. Она оказывает

⁹ Составлено авторами на основе: Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования, на 2022 год от 30 декабря 2021 года.

¹⁰ Составлено авторами на основе: Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования, на 2022 год от 30 декабря 2021 года.

¹¹ Составлено авторами.

¹² Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

стимулирующее влияние на клетки печени, способствуя восстановлению их функции. Кроме того, после прохождения данной терапии не требуется повторное лечение [Коткас, Земляной 2020; Liu et al. 2022]. Неоспоримым преимуществом терапии стволовыми клетками является возможность отказа от трансплантации, стоимость которой, согласно тарифам ОМС, составляет около 1,2 млн рублей.

По результатам поперечного исследования в России изучено экономическое бремя гепатита С, и суммарные затраты в ценах 2010 года составили 48,47 млрд руб., или 0,108% от внутреннего валового продукта (ВВП). Оценка производилась исходя из того, что к концу 2010 года официально было зарегистрировано 555 009 больных хроническим гепатитом С [Ющук и др. 2013]. С тех пор крупных исследований не проводилось. Расчет экономического бремени цирроза печени не является целью данной работы, однако необходимо отметить, что, по официальным данным Роспотребнадзора, заболеваемость острым вирусным гепатитом в 2014 году составляла 1449 случаев, а хроническим вирусным гепатитом — 6263 случая. В 2018 году эти показатели составили 7132 и 61866 соответственно¹³. Объем ВВП России за III квартал 2022 г. составил в текущих ценах 36,8 трлн рублей. Исходя из этого, можно предположить, что экономическое бремя на текущий момент может составлять уже около 0,5% ВВП, что равно приблизительно 185 млрд рублей. Постепенное наращивание исследований, разработок и производства клеточных препаратов может снизить расходы приблизительно в половину.

Мужское бесплодие

Мировой рынок медицинских технологий вспомогательной репродукции на текущий момент оценивается в 2,3 трлн рублей (по курсу на 15.12.2022) с прогнозом увеличения до 3,5 трлн рублей через 10 лет¹⁴. Мужской фактор бесплодия в семейных парах составляет примерно 40% и оценивается примерно в 700 млрд рублей от общемирового рынка [De Jonge et al. 2022].

В опубликованном в 2020 году опросе приняли участие 145 пациентов. Большинство пациентов зарабатывали от 230 до 465 тыс. рублей в месяц. Стоимость амбулаторного визита колебалась от 9 до 18 тыс. рублей. Стоимость гормонального исследования составила 11,5 тыс. рублей, а исследования с визуализацией — от 630 до 800 тыс. рублей. Большинство пациентов (62,8%) получили медикаментозную терапию стоимостью более 70 тыс. рублей. Стоимость варикоцелэктомии колебалась от 230 до 465 тыс. рублей, а стоимость извлечения спермы из яичка — от 115 до 230 тыс. рублей. Большинство пациентов (96,3%) не имели медицинской страховки от бесплодия. В среднем пациенты тратят около 18% своего годового дохода на лечение бесплодия, не считая серьезных хирургических вмешательств [Al-Kandari, Alenezi 2020].

Если говорить о попытках излечения мужского бесплодия и женского бесплодия, комбинированного с мужскими факторами, то на сегодняшний день в мире проходят клинические испытания препаратов с различными механизмами действия, среди которых можно назвать такие препараты, как стимуляция фолликулов агонистами гормональных рецепторов, активация

¹³ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения: 20.10.2022).

¹⁴ Fertility Market (By Offering: Assisted Reproductive Technology (IVF, Artificial Insemination, Surrogacy, and Others), Fertility Drugs (Gonadotropin, Anti-estrogen, and Others), Others; By End user: Fertility Clinics, Hospitals, and Clinical Research Institutes) — Global Industry Analysis, Market Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook and Forecasts, 2021–2027 // Precedence Research [Электронный ресурс]. URL: <https://www.precedenceresearch.com/fertility-market> (дата обращения: 14.11.2022).

обратной транскриптазы теломеразы, агонисты рецепторов андрогенов, заместительная терапия нелизосомальной глюкозилцерамидазой, ингибитор фосфодиэстеразы 3, ингибитор члена 11 суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли (Таблица 6).

Таблица 6. Мировые разработки препаратов для лечения мужского бесплодия¹⁵

Компания	Препарат	Тип
Aprilbio Co Ltd	APB-R2	Антитело
Igyxos SA	IGX12	Моноклональное антитело
Ferring Pharmaceuticals Inc	rFSH	Рекомбинантный гормон
Neuromagen Pharma Ltd	AGS-534	Малая молекула
Prokrea BCN SL	PKB-171	Ингибитор фосфодиэстеразы

Наиболее интересным направлением терапии мужского бесплодия является применение технологий регенеративной медицины. Изучения влияния секретома МСК на сперматогониальную нишу человека пока не проводилось, но начали появляться подобные исследования на крысах. В экспериментальной модели двустороннего крипторхизма при воздействии секретомом МСК примерно через 1 месяц восстанавливается масса яичек, уменьшается склерозирование и атрофия семенных канальцев, восстанавливается сперматогенез, вызванный моделированием нарушений сперматогенеза [Sagaradze et al. 2022].

Лекарственное средство для лечения мужского бесплодия (биомедицинский клеточный препарат) разрабатывалось в Московском университете при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) №-18-315-00403 «Роль паракринных эффектов мезенхимных стромальных клеток в регуляции сперматогенной ниши». Размер финансирования грантов этого типа конкурса составляет от 5 до 20 млн руб/год¹⁶. Как правило, подобные гранты продлеваются до трех лет. Таким образом, на этап исследований может быть затрачено до 60 млн руб.

В Таблице 7 указана стоимость медицинских услуг урологического профиля. Согласно тарифам, стоимость лечения пациента с диагнозом «варикоцеле» будет включать консультацию врача-уролога, консультацию врача-эндокринолога, назначение гонадотропина хорионического и проведение манипуляций в стационаре. Общая стоимость составит приблизительно 30 тыс. руб.

Таблица 7. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках территориальной программы ОМС¹⁷

№	Код услуги	Наименование услуги	Тариф, руб.
1218	175110	Врожденные и приобретенные болезни мошонки и яичка	30 059,95
63	1161	Прием врача-уролога лечебно-диагностический, первичный, амб.	71,79
31	1071	Прием врача-эндокринолога лечебно-диагностический, первичный, амб.	111,77
134	1705	Консультация врача-эндокринолога	180,56
1378	101723	Консультация врача-генетика	494,07
928	101905	Консультация врача-уролога в стационаре	131,82
138	1709	Консультация врача-уролога	174,57
371	75090	Варикоцеле, гидроцеле, гипоспадия, эписпадия, врожденные аномалии мочевых путей	27 334,34

¹⁵ Составлено авторами.

¹⁶ Карточка проекта, поддержанного российским научным фондом // РФФИ [Электронный ресурс]. URL: <https://rscf.ru/project/14-24-00086/> (дата обращения: 14.11.2022).

¹⁷ Составлено авторами на основе: Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования, на 2022 год от 30 декабря 2021 года.

Текущий вариант лечения мужского бесплодия при гипогонадотропном гипогонадизме для индукции сперматогенеза предполагает применение гонадотропина хорионического и менотропинов [Dwyer et al. 2015; Rastrelli et al. 2014] (Таблица 8).

Таблица 8. Консервативное лечение мужского бесплодия¹⁸

Лечение	Комментарий	Максимальная розничная цена, руб.
Гонадотропин хорионический ¹⁹	2–3 раза в неделю в/м	2911, 5 шт. (1 мл.), 1500 МЕ

Данных о стоимости законченного случая лечения мужского бесплодия в отечественной литературе не встречается. Объясняется это тем, что вопросы репродукции в семейных парах решаются с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и все фармакоэкономические анализы посвящены именно этому. Нарушения со стороны мужчины формулируются в международной классификации болезней как мужской фактор женского бесплодия. С 2016 года проведение ЭКО осуществляется в рамках базовой программы ОМС, что существенно снижает расходы семейных пар. Однако это не решает проблемы собственно мужского бесплодия, причинами которого может быть очень много факторов. Поэтому, если первичной причиной все же является нарушение сперматогенеза, требуется применение восстанавливающих методов лечения. В данном случае клеточная терапия будет единственным способом восстановления созревания половых клеток, так как существующая терапия направлена в основном на стимуляцию сперматогенеза, а не на восстановление функции.

За период 2000–2018 гг. в Российской Федерации, по данным официальной статистики, отмечено увеличение общего количества зарегистрированных мужчин с бесплодием: с 22 348 до 47 886, прирост в 2,1 раза. Первичная заболеваемость увеличилась с 8 993 в 2000 году до 16 357 в 2018 году, прирост в 1,8 раза [Лебедев и др. 2019, 10]. В 2019 году выполнено 79 566 циклов ЭКО, что составило 113,7% от плана (не менее 70 000 циклов ЭКО). Объем израсходованных средств на оказание медицинской помощи с применением ЭКО в 2019 году составил 9,8 млрд рублей, или 103,3% от предусмотренных базовой программой ОМС (9,5 млрд рублей)²⁰.

Объем ВВП России за III квартал 2022 г., как уже отмечалось выше, составил в текущих ценах 36,8 трлн рублей. Исходя из этого, можно предположить, что экономическое бремя на текущий момент может составлять около 0,02%. Постепенное наращивание исследований, разработок и производства клеточных препаратов может снизить расходы приблизительно в половину.

Повреждения периферических нервов

Мировой рынок терапии повреждений периферических нервов, по оценке экспертов, к 2030 году составит 190 млрд. рублей с совокупным среднегодовым темпом роста, равным 7,65%²¹.

На долю поражений периферической системы, по данным разных авторов, приходится 5–10% общей заболеваемости населения. В структуре неврологических больных патология периферической нервной системы составляет 48–52%, занимая при этом первое место по степени потери трудоспособности [Filler et al. 2005]. Это больные с травматическими поражениями

¹⁸ Составлено авторами.

¹⁹ Клинические рекомендации по лечению мужского бесплодия // Disuria [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/ld/10/1013_kr21N46mz.pdf (дата обращения: 14.11.2022).

²⁰ Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в 2019 году и истекшем периоде 2020 года при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения» // Счетная палата Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <https://ach.gov.ru/upload/iblock/9b0/9b06bc06ddedb49a807822ad7cd21621.pdf> (дата обращения: 05.11.2022).

²¹ Peripheral Nerve Injuries Market Worth \$2.58 Billion by 2030: Grand View Research, Inc. // PR Newswire [Электронный ресурс]. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/peripheral-nerve-injuries-market-worth-2-58-billion-by-2030-grand-view-research-inc-301590976> (дата обращения: 06.11.2022).

периферических нервов и плечевого сплетения, туннельными синдромами, опухолью периферической нервной системы, болевыми синдромами, вертеброгенными заболеваниями периферической нервной системы.

Травматические поражения периферических нервов верхних конечностей составляют более 70% всех травм нервных стволов, из них чаще всего повреждаются срединный и локтевой нервы [Hall 2005]. Наиболее неблагоприятными из этих поражений являются проксимальные поражения в связи с большой протяженностью внутриневральных изменений, а также поражения нервов со значительными диастазами. Все это требует специального внимания к проблеме хирургического лечения посттравматических поражений периферических нервов.

Среди повреждений периферических нервов травма плечевого сплетения по частоте занимает третье место и составляет 1,3%, увеличиваясь до 5% при мотоциклетных несчастных случаях. Степень и тяжесть инвалидизации, достигающие 75%, ставят этот вид патологии на первое место [Kline et al. 1986]²².

В опубликованном в 2020 году исследовании были проанализированы данные 250 пациентов с 268 производственными травмами нервов верхних конечностей, включающие случаи от неотложной помощи до длительного наблюдения в период реабилитации, получения больничного листа и получения пенсии по инвалидности. Лечение в стационаре острого (одиночного) повреждения срединного нерва составило 66% с возмещением больничных расходов в размере 270 тыс. рублей, повреждение локтевого нерва — 24% и 200 тыс. рублей, повреждение лучевого нерва — 10% и 240 тыс. рублей, все включая повреждения пальцевого нерва. Остальные повреждения нервов были комбинированными со значительно более высокими затратами на лечение, особенно в сочетании с повреждением сухожилий (390 тыс. рублей) или повреждением сосудов (370 тыс. рублей). В зависимости от локализации повреждения нервов, стоимость лечения повреждений проксимальнее запястья составила в среднем 400–490 тыс. рублей, на уровне запястья и пясти — 200–269 тыс. рублей и на уровне фаланг — 250–260 тыс. рублей. В 16% случаев потребовалась реабилитация со средней стоимостью 445 тыс. рублей и пребыванием в больнице в течение 41 дня (± 21 день). Отпуск по болезни составлял от 11 до 1109 дней, в среднем 147 дней с социально-экономическими затратами 15 тыс. рублей в день, что в среднем равнялось 1,3 млн рублей. В 30% случаев участники исследования получали среднегодовую пенсию по инвалидности в размере 240 тыс. рублей, что составляет около 8 млн руб. за всю жизнь начиная с выхода на пенсию [Bergmeister et al. 2020].

Повреждение периферических нервов является часто встречаемым вторичным травматическим повреждением, составляющим примерно 2,8% от всех травматических повреждений. В развитых странах распространенность составляет от 13 до 23 человек на 100 000. В США ежегодно проводится около 360 000 процедур и тратится 10,5 трлн рублей. Таким образом, повреждения периферических нервов являются серьезной индивидуальной и социальной проблемой, стоимость которой для первичного пациента составляет 2,8–5,3 млн рублей [Li et al. 2022].

В отличие от подходов к лечению двух предыдущих нозологий, текущие варианты лечения повреждений периферических нервов являются более разнообразными (Таблица 9). Помимо клеточных препаратов, для лечения используются также конструкции для сопоставления поврежденных стволов, что делает выбор лечения более гибким.

²² Клинические рекомендации по диагностике и лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2015.

Таблица 9. Мировые разработки препаратов для лечения повреждений периферических нервов²³

Компания	Препарат	Тип
Neuraptive Therapeutics Inc	NTX-001 ²⁴	Аппликация полиэтиленгликоля (ПЭГ) сразу после кооптации нерва.
Bioness Inc	StimRouter Neuromodulation System ²⁵	Устройство для стимуляции периферических нервов, которое помогает пациентам уменьшить хроническую боль в нервах, направляя мягкие электрические импульсы непосредственно на источник боли в периферических нервах.
Polyganics BV	NEUROLAC, VIVOSORB, NEUROCAP ²⁶	Синтетический материал; сополимер лактида и капролактона.
Axogen	Avance Nerve Graft	Децеллюляризованная и стерильно обработанная ткань периферических нервов человека.
	Axoguard Nerve Connector	Изготовлен из предобработанных свиных мезенхимальных стволовых клеток.
	Axoguard Nerve Protector	Изготовлен из предобработанных свиных мезенхимальных стволовых клеток.
	Axoguard Nerve Cap	Переработанная оболочка пуповины человека.
	Avive Soft Tissue Membrane	Мезенхимальные стволовые клетки подслизистой оболочки свиньи.
	Axotouch Two-Point Discriminator	Два алюминиевых диска, каждый из которых содержит ряд зубцов, расположенных на расстоянии от 2 до 15 миллиметров друг от друга.

Фармакоэкономических анализов эффективности методов лечения повреждений периферических нервов найдено не было. Объясняется это тем, что эти повреждения могут быть очень разнообразными и рассчитать даже приблизительно стоимость в целом невозможно. В этом случае можно ориентироваться на стандарт специализированной медицинской помощи при поражениях отдельных нервов, нервных корешков и сплетений²⁷ (Таблица 10). По сравнению с предыдущими двумя нозологиями, тарифы на восстановление поврежденных периферических нервов являются более дорогими. Этот факт является хорошим стимулом для более быстрого внедрения инновационных клеточных препаратов для восстановления целостности поврежденных нервов. Немаловажен тот факт, что повреждения нервов, как правило, являются следствием несчастных случаев, связанных с повреждением конечностей. Это увеличивает число пациентов с повреждениями периферических нервов, а сложность в восстановлении требует ускорения внедрения восстановления целостности нервных стволов с помощью клеточных препаратов.

²³ Составлено авторами.

²⁴ NTX-001 // Neuraptive Therapeutics [Электронный ресурс]. URL: <https://www.neuraptive.com/technology> (дата обращения: 14.11.2022).

²⁵ Pain Treatments // Bioness [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bioventus.com/products/paintreatments/> (дата обращения: 14.11.2022).

²⁶ Peripheral Nerve Repair // Polyganics [Электронный ресурс]. URL: <https://polyganics.com/portfolio/peripheral-nerve-repair/> (дата обращения: 14.11.2022).

²⁷ Приказ Минздрава России от 7 ноября 2012 г. № 616н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях отдельных нервов, нервных корешков и сплетений» // Минздрав России [Электронный ресурс]. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/025/796/original/%.pdf?1430303287> (дата обращения: 14.11.2022).

Таблица 10. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках территориальной программы ОМС²⁸

№	Код услуги	Наименование услуги	Тариф, руб.
109	66180	Полиневропатия и другие поражения периферической нервной системы	43 154,95
1570	187040	Родовая травма с повреждением спинного мозга и периферических нервов	110 677,80
1374	101717	Консультация врача-невролога	268,04
89	1301	Прием врача-невролога лечебно-диагностический, первичный, амб.	111,70
1388	101745	Консультация врача-нейрохирурга	219,04
108	66170	Поражения нервов, нервных корешков и сплетений	27 796,31
109	66180	Полиневропатия и другие поражения периферической нервной системы	43 154,95
110	66190	Болезни нервно-мышечного синапса и мышц	40 488,74

Обсуждая применение продуктов регенеративной медицины для лечения повреждений периферических нервов, приведем в пример данные, которые указывают на секреторную активность МСК как на основной механизм стимуляции восстановления поврежденных нервных волокон. Результаты исследований института регенеративной медицины медицинского научно-образовательного центра МГУ демонстрируют целесообразность использования мезенхимальных стволовых клеток для стимуляции восстановления травмированного периферического нерва и позволяют предположить, что улучшить способность МСК стимулировать восстановление поврежденной ткани можно за счет усиления их секреторной активности. Этого можно добиться с помощью генетической модификации МСК конструкциями, кодирующими факторы роста, или с помощью предтрансплантационного культивирования МСК в условиях гипоксии [Lopatina et al. 2011; Карагяур и др. 2017].

Лекарственное средство по анализируемому заболеванию разрабатывалось в Московском университете при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) №-16-45-03007 «Стимуляция регенерации с помощью конструкций из пластов модифицированных стволовых клеток, экспрессирующих нейротрофические факторы». Размер финансирования грантов этого типа конкурса составляет от 5 до 20 млн руб/год²⁹. Как правило, подобные гранты продлеваются до трех лет. Таким образом, на этап исследований может быть затрачено до 60 млн руб.

Среди множества неврологических заболеваний травматическая патология периферической нервной системы занимает особое место, так как составляет примерно половину от всех заболеваний периферической нервной системы человека и занимает 1-е место по степени утраты трудоспособности. Частота повреждений периферических нервов в мирное время составляет от 1,5 до 13%. Травмы периферических нервов, в соответствии с различными данными, составляют 1–10% от общего числа травм [Маргасов 2018]. Раны конечностей сопровождаются повреждением нервных стволов в 1,5% случаев, а переломы — в 20% случаев. Каждый год в России до 7 тыс. человек нуждаются в хирургическом лечении, показанием к которому является травма периферического нерва [Иванов и др. 2019]. Средняя стоимость лечения одного больного

²⁸ Составлено авторами на основе: Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования, на 2022 год от 30 декабря 2021 года

²⁹ Карточка проекта, поддержанного российским научным фондом // РФФИ [Электронный ресурс]. URL: <https://rscf.ru/project/14-24-00086/> (дата обращения: 14.11.2022).

с посттравматической нейропатией составляет 55 тыс. руб. При этом стоимость лечения отдельных больных находится в интервале от 27 тыс. руб. (в 1,89 раза ниже среднего показателя) до 92 тыс. руб. (в 1,78 раза выше среднего значения) [Кабакова и др. 2014].

Травмы влекут за собой огромные экономические потери ввиду высокого процента инвалидизации, особенно лиц трудоспособного возраста, длительного дорогостоящего лечения [Скороглядов, Лядова 2016]. Так, в России экономические потери вследствие травм могут оцениваться в 2,6% от ВВП [Гуманенко 2006]. Исходя из объема ВВП России за III квартал 2022 г. (36,8 трлн рублей), можно предположить, что экономическое бремя на текущий момент может составлять приблизительно 957 млрд рублей. Постепенное наращивание исследований, разработок и производства клеточных препаратов может снизить расходы приблизительно в половину.

Выводы

После проведения исследований производится забор биологического материала, выделение клеток, получение однородной популяции и ее паспортизация. Ориентировочная стоимость этих этапов — около 1 млн руб. В общей структуре затрат этапы от проведения исследований до паспортизации составляют примерно 25%.

Следующая и самая основная статья затрат — доклинические испытания, точную стоимость которых рассчитать невозможно по причине высокой вариативности дизайна исследований. Так, например, АО «Генериум» первым провел доклинические испытания и получил разрешение на проведение клинических испытаний. По оценке экспертов, расходы на проведение этих этапов составляли около 200 млн руб. Подтвердить такую информацию невозможно, так как она является коммерческой тайной. Широкий диапазон стоимости этих этапов зависит от количества сотрудников, стоимости оборудования, лабораторных животных, количества включенных центров для проведения исследований, количества участников исследования и т.д. В общей структуре затрат этапы от доклинических испытаний до регистрации составляют примерно 58%.

Самой несущественной по затратам является регистрация инновационного лекарственного препарата. Однако несформированная нормативная база и особенности регуляции могут значительно усложнить вывод продукта на рынок. В структуре затрат регистрация составляет около 6%.

Общие расходы на перечисленные этапы могут достигать 1–1,5 млрд рублей. Необходимо отметить, что указанный размер издержек варьируется в широком диапазоне по причине отсутствия достаточного количества промышленных линий и производственных участков. Развивающиеся биомедицинские компании вынуждены рассматривать контрактное производство, что еще больше увеличивает стоимость конечного продукта.

В России попытки оценки экономической эффективности препаратов регенеративной медицины предпринимали только две компании — ПАО «ИСКЧ» и «Генериум». В публикации 2014 года ПАО «ИСКЧ» оценивает стоимость и эффективность геннотерапевтического препарата «Неоваскулген» [Плавинский 2014]. Оценка экономической эффективности других препаратов крайне затруднительна, так как не существует даже ориентировочной стоимости лечения биомедицинскими клеточными препаратами, вследствие чего сравнение экономической эффективности с текущими методами лечения не представляется возможным. Однако принимая опыт внедрения инновационных продуктов регенеративной медицины за рубежом, можно с уверенностью сказать, что лечение некоторых заболеваний такими препаратами оказывается

не только экономически более выгодным, но и оказывает влияние на здоровьесбережение, то есть необходимость повторения курсов лечения, снижая финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Постепенно появляющаяся информация о стоимости разработки препаратов регенеративной медицины и их применении на базе лечебных учреждений позволит доказать значительный экономический эффект инновационных препаратов по сравнению с текущими вариантами лечения. По мере появления информации о стоимости лечения препаратами регенеративной медицины и включения их в меры государственной поддержки авторами запланирована серия статей, посвященных расчетам экономической эффективности инновационных продуктов регенеративной медицины по сравнению с текущими вариантами лечения.

Список литературы:

Гуманенко Е.К. Политравма. Актуальные проблемы и новые технологии в лечении // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени: материалы международной конференции. СПб.: [б.и.], 2006. С. 4–14.

Евсеева М.Н., Рубцов Ю.П. Лечение экспериментального фиброза печени комбинацией генетических конструкций HGF и UPA человека // Технологии живых систем. 2015. Т. 12. № 4. С. 29–34.

Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8. № 2. С. 77–83.

Иванов С.А., Иванова М.Ю., Сорокин А.С., Цепляева А.П. Травматические повреждения периферических нервов. Тактика лечения // Многопрофильный стационар. 2019. Т. 6. № 2. С. 192–195.

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. Т. 31. № 6. С. 56–102. DOI: [10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102)

Кабачкова Т.И., Попов А.В., Давидов С.Б., Гончарова Л.В. Фармакоэкономический анализ лечения стационарных больных неврологического профиля, пострадавших в чрезвычайных ситуациях // Фундаментальные исследования. 2014. № 6–1. С. 109–112.

Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфёнова Е.В. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки. 2017. Т. 12. № 1. С. 6–14. DOI: [10.23868/201703001](https://doi.org/10.23868/201703001)

Коткас И.Е., Земляной В.П. Эффективность использования стволовых клеток в лечении цирроза печени (Экспериментальное исследование) // Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23. № 1. С. 54–61. DOI: [10.37279/2070-8092-2020-23-1-54-61](https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-54-61)

Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 4. С. 4–12. DOI: [10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12)

Маргасов А.В. Актуальные проблемы травмы периферических нервов // РМЖ. 2018. Т. 26. № 12–1. С. 21–24.

Плавинский С.Л., Шабалкин П.И., Исаев А.А., Деев Р.В. Оценка стоимости-эффективности геннотерапевтического препарата «Неоваскулген» в лечении хронической ишемии нижних конечностей // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 2. С. 54–59.

Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафиуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Белый П.А., Луговских Е.А., Рахманова А.Г., Хубутия М.Ш., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В., Огарев В.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 2(69). С 18–33.

Al-Kandari A.M., Alenezi A. Cost Burden of Male Infertility Investigations and Treatments: A Survey Study // Urology Annals. 2020. Vol. 12. Is. 4. P. 314–318. DOI: [10.4103/UA.UA.48.20](https://doi.org/10.4103/UA.UA.48.20)

Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee R.P, Trebicka J, Krag A, Laleman W, Gines P. EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69. Is. 2. P. 406–460. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024)

Bergmeiste K.D., Große-Hartlage L., Daeschler S.C., Rhodius P., Böcker A., Beyersdorff M., Kern A.O., Kneser U., Harhaus L. Acute and Long-Term Costs of 268 Peripheral Nerve Injuries in the Upper Extremity // PloS One. 2020. Vol. 15. Is. 4. DOI: [10.1371/journal.pone.0229530](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229530)

De Jonge C.J., Barratt C.L., Pacey A.A. Counting the Hidden Costs of Male Reproductive Health // World Journal of Men's Health. 2022. Vol. 40. Is. 2. P. 344–345. DOI: [10.5534/wjmh.210181](https://doi.org/10.5534/wjmh.210181)

Dwyer A.A., Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin Replacement for Induction of Fertility in Hypogonadal Men // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015. Vol. 29. Is. 1. P. 91–103. DOI: [10.1016/j.beem.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.005)

Filler A.G., Kline D.G., Toussaint C.P. Management of Peripheral Nerve Disorders // Youmans Neurological Surgery. 2005. Vol. 6. P. 2361–2546.

Habka D., Mann D., Landes R., Soto-Gutierrez A. Future Economics of Liver Transplantation: A 20-Year Cost Modeling Forecast and the Prospect of Bioengineering Autologous Liver Grafts // PloS One. 2015. Vol. 10. Is. 7. DOI: [10.1371/journal.pone.0131764](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131764)

Hall S. The Response to Injury in the Peripheral Nervous System // The Journal of Bone & Joint Surgery. 2005. Vol. 87–B. Is. 10. P. 1309–1319. DOI: [10.1302/0301-620X.87B10.16700](https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B10.16700)

Kline D.G., Hackett E.R., Happel L.H. Surgery for Lesions of the Brachial Plexus // Archives of Neurology. 1986. Vol. 43. Is. 2. P. 170–181, DOI: [10.1001/archneur.1986.00520020058023](https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520020058023)

Li A., Pereira C., Hill E.E., Vukcevic O., Wang A. In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration // Current Neuropharmacology. 2022. Vol. 20. Is. 2. P. 344–361. DOI: [10.2174/1570159X19666210407155543](https://doi.org/10.2174/1570159X19666210407155543)

Liu P., Mao Y., Xie Y., Wei J., Yao J. Stem Cells for Treatment of Liver Fibrosis/Cirrhosis: Clinical Progress and Therapeutic Potential // Stem Cell Research & Therapy. 2022. Vol. 13. DOI: [10.1186/s13287-022-03041-5](https://doi.org/10.1186/s13287-022-03041-5)

Lopatina T., Kalinina N., Karagyaur M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A., Pavlova G., Parfyonova Y., Tkachuk V. Adipose-Derived Stem Cells Stimulate Regeneration of Peripheral Nerves: BDNF Secreted by These Cells Promotes Nerve Healing and Axon Growth De Novo // PloS one. 2011. Vol. 6. Is. 3. DOI: [10.1371/journal.pone.0017899](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017899)

Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: Challenges and Future Directions // Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2016. Vol. 8. P. 51–60. DOI: [10.2147/HMER.S50172](https://doi.org/10.2147/HMER.S50172)

Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors Affecting Spermatogenesis upon Gonadotropin-Replacement Therapy: A Meta-Analytic Study // Andrology. 2014. Vol. 2. Is. 6. P. 794–808. DOI: [10.1111/andr.262](https://doi.org/10.1111/andr.262)

Sagaradze G., Monakova A., Basalova N., Popov V., Balabanyan V., Efimenko A. Regenerative Medicine for Male Infertility: A Focus on Stem Cell Niche Injury Models // *Biomedical Journal*. 2022. Vol. 45. Is. 4. P. 607–614. DOI: [10.1016/j.bj.2022.01.015](https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.01.015)

References:

Al-Kandari A.M., Alenezi A. (2020) Cost Burden of Male Infertility Investigations and Treatments: A Survey Study. *Urology Annals*. Vol. 12. Is. 4. P. 314–318. DOI: [10.4103/UA.UA.48.20](https://doi.org/10.4103/UA.UA.48.20)

Angeli P., Bernardi M., Villanueva C., Francoz C., Mookerjee R.P., Trebicka J., Krag A., Laleman W., Gines P. (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*. Vol. 69. Is. 2. P. 406–460. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024)

Bergmeiste K.D., Große-Hartlage L., Daeschler S.C., Rhodius P., Böcker A., Beyersdorff M., Kern A.O., Kneser U., Harhaus L. (2020) Acute and Long-Term Costs of 268 Peripheral Nerve Injuries in the Upper Extremity. *PLoS One*. Vol. 15. Is. 4. DOI: [10.1371/journal.pone.0229530](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229530)

De Jonge C.J., Barratt C.L., Pacey A.A. (2022) Counting the Hidden Costs of Male Reproductive Health. *World Journal of Men's Health*. Vol. 40. Is. 2. P. 344–345. DOI: [10.5534/wjmh.210181](https://doi.org/10.5534/wjmh.210181)

Dwyer A.A., Raivio T., Pitteloud N. (2015) Gonadotrophin Replacement for Induction of Fertility in Hypogonadal Men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 29. Is. 1. P. 91–103. DOI: [10.1016/j.beem.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.005)

Evseeva M.N., Rubtsov Y.P. (2015) Human HGF and UPA Gene Combination to Treat Experimental Liver Fibrosis. *Tekhnologii zhivikh system*. Vol. 12. No. 4. P. 29–34.

Filler A.G., Kline D.G., Toussaint C.P. (2005) Management of Peripheral Nerve Disorders. *Yomans Neurological Surgery*. Vol. 6. P. 2361–2546.

Gumanenko E.K. (2006) Politravma. Aktual'nye problemy i novye tekhnologii v lechenii. *Novyye tekhnologii v voyenno-polevoy khirurgii i khirurgii povrezhdeniy mirnogo vremeni: materialy mezhdunarodnoy konferentsii*. Saint Petersburg: [without publisher]. P. 4–14.

Habka D., Mann D., Landes R., Soto-Gutierrez A. (2015) Future Economics of Liver Transplantation: A 20-Year Cost Modeling Forecast and the Prospect of Bioengineering Autologous Liver Grafts. *PLoS One*. Vol. 10. Is. 7. DOI: [10.1371/journal.pone.0131764](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131764)

Hall S. (2005) The Response to Injury in the Peripheral Nervous System. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. Vol. 87–B. Is. 10. P. 1309–1319. DOI: [10.1302/0301-620X.87B10.16700](https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B10.16700)

Ivanov S.A., Ivanova M.Yu., Sorokin A.S., Tseplyayeva A.P. (2019) Travmaticheskiye povrezhdeniya perifericheskikh nervov. Taktika lecheniya. *Mnogoprofil'nyy statsionar*. Vol. 6. No. 2. P. 192–195.

Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. (2021) Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Vol. 31. No. 6. P. 56–102. DOI: [10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102)

Kabakova T.I., Popov A.V., Davidov S.B., Goncharova L.V. (2014) Pharmacoeconomic Analysis of Inpatients Neurological Suffered in Emergencies. *Fundamental'nyye issledovaniya*. No. 6–1. P. 109–112.

Karagyaur M.N., Makarevich P.I., Shevchenko E.K., Stambolsky D.V., Kalinina N.I., Parfyonova Ye.V. (2017) Modern Approaches to Peripheral Nerve Regeneration after Injury: The Prospects of Gene and Cell Therapy. *Geny i kletki*. Vol. 12. No. 1. P. 6–14. DOI: [10.23868/201703001](https://doi.org/10.23868/201703001)

Kline D.G., Hackett E.R., Happel L.H. (1986) Surgery for Lesions of the Brachial Plexus. *Archives of Neurology*. Vol. 43. Is. 2. P. 170–181, DOI: [10.1001/archneur.1986.00520020058023](https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520020058023)

Kotkas I.E., Zemlyanoy V.P. (2020) Efficacy of Stem Cell Use in the Treatment of Liver Cirrhosis (Experimental Study). *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. Vol. 23. No. 1. P. 54–61. DOI: [10.37279/2070-8092-2020-23-1-54-61](https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-54-61)

Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. (2019) Male Infertility in the Russian Federation: Statistical Data for 2000–2018. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. No. 4. P. 4–12. DOI: [10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12)

Li A., Pereira C., Hill E.E., Vukceovich O., Wang A. (2022) In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Current Neuropharmacology*. Vol. 20. Is. 2. P. 344–361. DOI: [10.2174/1570159X19666210407155543](https://doi.org/10.2174/1570159X19666210407155543)

Liu P., Mao Y., Xie Y., Wei J., Yao J. (2022). Stem Cells for Treatment of Liver Fibrosis/ Cirrhosis: Clinical Progress and Therapeutic Potential. *Stem Cell Research & Therapy*. Vol. 13. DOI: [10.1186/s13287-022-03041-5](https://doi.org/10.1186/s13287-022-03041-5)

Lopatina T., Kalinina N., Karagyaur M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A., Pavlova G., Parfyonova Y., Tkachuk V. (2011) Adipose-Derived Stem Cells Stimulate Regeneration of Peripheral Nerves: BDNF Secreted by These Cells Promotes Nerve Healing and Axon Growth De Novo. *PloS One*. Vol. 6. Is. 3. DOI: [10.1371/journal.pone.0017899](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017899)

Margasov A.V. (2018) Actual Problems of Peripheral Nerve Injuries. *RMZh*. Vol. 26. No. 12–1. P. 21–24.

Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. (2016) Hepatitis C in the Russian Federation: Challenges and Future Directions. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. Vol. 8. P. 51–60. DOI: [10.2147/HMER.S50172](https://doi.org/10.2147/HMER.S50172)

Plavinskij S.I., Shabalkin P.I., Isaev A.A., Deev R.V. (2014) Cost-Effectiveness of Genotherapeutic Drug Neovasculgen in Treatment of Chronic Lower Limb Ischemia. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I Mechnikova*. Vol. 6. No. 2. P. 54–59.

Sagaradze G., Monakova A., Basalova N., Popov V., Balabanyan V., Efimenko A. (2022) Regenerative Medicine for Male Infertility: A Focus on Stem Cell Niche Injury Models. *Biomedical Journal*. Vol. 45. Is. 4. P. 607–614. DOI: [10.1016/j.bj.2022.01.015](https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.01.015)

Safiullina N.Kh., Fedoseeva N.V., Bely P.A., Luhauskikh E.A., Rahmanova A.G., Hubutiya M.Sh., Pimenov N.N., Chulanov V.P., Chesnokov E.V., Ogarev V.V. (2013) Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. No. 2(69). P. 18–33.

Skoroglyadov A.V., Lyadova M.V. (2016) Problems in Medical Standardization Expert Assessment of Quality of Care and Victims with Concomitant Multiple Injuries. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. No. 2. P. 30–33.

Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Yakushechkina N.A., Dudina K.R., Shutko S.A., Kozina A.N., Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. (2014) Factors Affecting Spermatogenesis upon Gonadotropin-Replacement Therapy: A Meta-Analytic Study. *Andrology*. Vol. 2. Is. 6. P. 794–808. DOI: [10.1111/andr.262](https://doi.org/10.1111/andr.262)

Zhdanov K.V., Kozlov K.V. (2016) Clinical Benefits and Cost-Effectiveness of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C under Governmental Funding of Health Care. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. Vol. 8. No. 2. P. 77–83.

Дата поступления/Received: 29.11.2022