

Российский научно-практический журнал

PALLIUM

ПАЛЛИАТИВНАЯ

И ХОСПИСНАЯ

ПОМОЩЬ





Оригинальный противоопухолевый
лекарственный препарат

Оказывает паллиативное действие

Рекомендован для лечения синдрома
анорексии-кахексии онкологических
больных (САКОБ)¹



Снижает или устраняет болевой
синдром вплоть до отказа от наркотиков²

Улучшает аппетит²

Повышает двигательную активность²

Снижает или полностью устраняет явления
дыхательной недостаточности²

Повышает эффективность некоторых цитостатиков²



Реклама

¹ А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова, А.И. Салтанов, В.Ю. Сельчук «Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных» // Клиническая онкогематология 2015; 8(2), с. 185–190

² В.А. Филов, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург. «Основные эффекты и механизмы действия сегидрина» // Онкология РМЖ, №23, 2002, с. 1–5
С.В. Стражев, А.Ю. Березанцев, Т.В. Карандеева, А.А. Дробязко «Использование

гидразина сульфата для оптимизации паллиативной медикаментозной терапии и улучшения качества жизни больных онкологического профиля» //Онкологическая колопроктология, №2, 2014, с. 13–17

Подробная инструкция по медицинскому применению ЛП Сегидрин® находится на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/> P N003061/01 от 18.11.2008



ФАРМСИНТЕЗ

Производитель
ПАО «Фармсинтез»
Санкт-Петербург
+7(812) 329 8080



Продвижение в РФ
ООО «Профарм»
Москва
+7(495) 750 5437

Pallium: паллиативная и хосписная помощь**Pallium: palliative and hospice care**

Российский научно-практический журнал

Терапия хронической боли*Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Гамеева Е.В.*

Зачем нужен пероральный морфин в современной паллиативной медицине?4

Новые подходы к терапии*Корчагина Г.А., Игумнов С.А., Кутарев Ф.Л., Лапанов П.С., Соболев Н.А.*

Применение каннабиноидов в паллиативной медицине: история и современность9

Гремякова Т.А., Савва Н.Н.

Мышечная дистрофия Дюшенна – молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF-κB17

В помощь практикующему врачу*Бузанов Д.В.*Домашняя респираторная поддержка пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в Санкт-Петербурге.
Опыт организации помощи в 2000–2019 гг.25**Организация паллиативной помощи и ее региональные модели***Жебелев Д.Г., Баженова М.И., Тарасова Д.К.*

Служба проката медтехники при оказании паллиативной помощи детям на дому: организация и опыт работы32

Из опыта медицинского психолога*Клипинина Н.В.*

Тяжелобольной ребенок в отделении реанимации: рекомендации для специалистов психосоциальных служб по организации жизни и помогающего пространства37

Правовые и социальные аспекты паллиативной помощи*Габай П.Г.*Последнее слово.
Особенности оформления завещаний в сфере паллиативной медицины42**Информатизация паллиативной медицины***Лебедев Г.С., Невзорова Д.В., Клименко Г.С., Шадеркин И.А., Ким С.Р., Ашенбреннер И.В.*

Применение цифровых технологий в паллиативной медицинской помощи47

Страницы истории паллиативной помощи*Арсений Еленин*

Мать Тереза. Миссия любви52

Chronic pain therapy*Abuzarova G.R., Sarmanayeva R.R., Gameeva E.V.*

Why do we need oral morphine in modern palliative medicine?4

New approaches to therapy*Korchagina G.A., Igumnov S.A., Kutarev F.L., Lapanau P.S., Sobolev N.A.*

The use of cannabinoids in palliative medicine: history and modernity9

Gremyakova T.A., Savva N.N.

Duchenne Muscular Dystrophy – molecular pathogenesis and anti-inflammatory pharmacotherapy with NF-κB inhibitors17

In assistance to a medical practitioner*Buzanov D.V.*In-home respiratory support for patients with amyotrophic lateral sclerosis in St. Petersburg.
Experience in organizing assistance in 2000–201925**Organization of palliative care and its regional models***Zhebelev D.G., Bazhenova M.I., Tarasova D.K.*

Medical equipment in provision of palliative care for children at home: organization and experience32

From the experience of a medical psychologist*Klipinina N.V.*

Severely ill child in the resuscitation unit: recommendations for specialists of psychosocial services for the organization of life and helping space37

Legal and social aspects of palliative care*Gabay P.G.*Last words.
Peculiarities of execution of wills in the field of palliative medicine42**Informatization of Palliative Medicine***Lebedev G.S., Nevzorova D.V., Klimenko H.S., Shaderkin I.A., Kim S.R., Ashenbrenner I.V.*

The use of digital technology in palliative care47

Palliative care history pages*Arseny Elenin*

Mother Teresa. Mission of love52

Главный редактор

Невзорова Диана Владимировна – к. м. н., главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, заместитель директора ГБУЗ «Центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения Москвы, председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Владимировна – д. м. н., руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный научный сотрудник ОМО по паллиативной помощи НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы

Арутюнов Григорий Павлович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, вице-президент РНМОТ, Москва

Батышева Татьяна Тимофеевна – д. м. н., профессор, директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы, главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации, Москва

Белобородова Александра Владимировна – к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Березикова Ольга Александровна – главный областной специалист по паллиативной помощи Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, главный врач КГУЗ КО «Кемеровский областной хоспис», Кемерово

Бойцов Сергей Анатольевич – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России, Москва

Важенин Андрей Владимирович – д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный радиолог УрФО, Челябинск

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, член Российского и Европейского респираторных обществ (ERS), Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, Казань

Выговская Ольга Николаевна – эксперт Ассоциации хосписной помощи, Новосибирск

Габай Полина Георгиевна – учредитель ООО «Факультет Медицинского Права», юристконсульт по медицинскому праву, Москва

Глушков Иван Анатольевич – заместитель генерального директора STADA CIS, член Совета при Правительстве РФ по вопросам попечительства в социальной сфере, Москва

Гнездилов Андрей Владимирович – д. м. н., профессор, основатель хосписного движения в России, Санкт-Петербург

Драпкина Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, Москва

Зотов Павел Борисович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный редактор журнала «Суицидология», Тюмень

Кононова Ирина Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры социальной медицины, инновационных педагогических технологий и социально-гуманитарных дисциплин ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. Буназяна» ФМБА России, Москва

Консон Клавдия – супервизор по сестринскому уходу в отделе гериатрии управления Министрства здравоохранения по Южному округу (Беер-Шева, Израиль)

Костюк Георгий Петрович – д. м. н., профессор, главный врач психиатрической клинической больницы № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы, Москва

Кумирова Элла Вячеславовна – д. м. н., заведующая отделом нейроонкологии НМИЦ им. Дмитрия Рогачева, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», Москва

Куняева Татьяна Александровна – к. м. н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», главный специалист терапевт Приволжского федерального округа, Саранск

Любosh Сobotка – профессор, доктор медицины, Клиника метаболической коррекции и геронтологии при медицинском факультете Карлова Университета в г. Градец Кралове (Чешская Республика), председатель Чешской ассоциации парентерального и энтерального питания, член совета по образованию Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN)

Насонов Евгений Львович – д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный ревматолог Минздрава России, научный руководитель НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Осетрова Ольга Васильевна – главный врач автономной некоммерческой организации «Самарский хоспис», Самара

Падалкин Василий Прохорович – д. м. н., профессор, Москва

Поддубная Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России на базе Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина, член-корреспондент РАН, Москва

Полевиченко Елена Владимировна – д. м. н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России, член правления Ассоциации хосписной помощи, Москва

Поляков Владимир Георгиевич – д. м. н., профессор, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии РМАПО, главный детский онколог Минздрава России, академик РАН, Москва

Савва Наталья Николаевна – к. м. н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи – детский специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения Москвы, главный врач БМЧУ «Детский хоспис «Дом с маяком», Москва

Сидоров Александр Вячеславович – д. м. н., заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Сизова Жанна Михайловна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), директор Методического центра аккредитации специалистов, Москва

Старинский Валерий Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист онколог ЦФО, член президиума правления Ассоциации онкологов РФ, заместитель председателя Московского онкологического общества, Москва

Ткачева Ольга Николаевна – д. м. н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, главный внештатный гериатр Минздрава России, Москва

Ткаченко Александр Евгеньевич – протоиерей, основатель первого в России детского хосписа, член Общественного совета при Минздраве России, председатель комиссии Общественной палаты РФ по вопросам благотворительности, гражданскому просвещению и социальной ответственности, Санкт-Петербург

Умерова Аделя Равильевна – д. м. н., руководитель Территориального органа Росздравнадзора по Астраханской области, Астрахань

Ян Пресс – заведующий отделением гериатрии университетской больницы Сорока, заведующий кафедрой по развитию хосписа и паллиативной помощи Университета Бен Гуриона, руководитель отдела амбулаторной гериатрии того же университета (Беер-Шева, Израиль)

Уважаемые коллеги!

Я рада представить вам новый номер журнала «Pallium: паллиативная и хосписная помощь».

Учитывая, что паллиативная помощь в Российской Федерации является активно развивающейся отраслью здравоохранения, наш журнал призван освещать научно-обоснованные подходы к самым актуальным вопросам сегодняшнего дня.

Основная часть этого номера посвящена принципиально новым в российской практике, я бы сказала, инновационным методам лечения боли и иных тяжелых проявлений неизлечимых прогрессирующих заболеваний у взрослых и детей.

В рубрике «Терапия хронической боли» обсуждается вопрос применения таблеток морфина короткого действия в лечении боли. Появление в арсенале российских медиков данного препарата – настоящий прорыв в лечении хронического болевого синдрома, позволяющий как правильно титровать эффективную дозировку наркотического препарата, так и лечить прорывную боль. Отсутствие

знаний и отработанных компетенций не позволяет этому препарату активно войти в рутинную практику, поэтому данная статья, отражающая все аспекты его использования, должна быть очень востребована среди практикующих специалистов.

В номере также обсуждаются вопросы принципиально новых методик в оказании паллиативной медицинской помощи взрослым и детям в амбулаторных условиях и на дому. Так, например, представлен опыт организации и особенностей оказания респираторной поддержки пациентам, нуждающимся в паллиативной медицинской помощи, на основе регионального опыта.

Мы также продолжаем цикл статей по клинической психологии и правовым

аспектам оказания паллиативной помощи.

Я уверена, что новый номер нашего журнала будет интересен всем участникам мультидисциплинарной команды, оказывающей первичную и специализированную паллиативную медицинскую помощь взрослым и детям.



Диана Невзорова,

*главный редактор журнала «Pallium: паллиативная и хосписная помощь»,
заместитель директора ГБУЗ «Центр паллиативной помощи»*

Департамента здравоохранения Москвы,

главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России,

председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи,

*доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, к. м. н.*

Зачем нужен пероральный морфин в современной паллиативной медицине?

Абузарова Г. Р., Сарманаева Р. Р., Гамеева Е. В.

Центр паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; НИИ Организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы

Абузарова Гузель Рафаиловна – доктор медицинских наук (ORCID ID: 0000–0002–6146–2706). Место работы и должность: руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный научный сотрудник ОМО по паллиативной помощи НИИ Организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы. Адрес: Россия, 125834 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. Телефон: 8-495-150-11-22, электронный адрес: abuzarova_mnioi@bk.ru

Сарманаева Регин Рашитовна – врач-онколог Центра паллиативной помощи онкологическим больным; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: Россия, 125834 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. Телефон: 8-495-150-11-22, электронный адрес: r.sarm@mail.ru

Гамеева Елена Владимировна – заместитель генерального директора по лечебной работе МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: Россия, 125834 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. Телефон: 8-495-150-11-22, электронный адрес: gameeva@yandex.ru

Аннотация

Появление новых молекул анальгетиков, новых лекарственных форм и новых нефармакологических методов терапии боли значительно расширили возможности индивидуального подхода к лечению хронической боли, в связи с этим многие врачи задаются вопросом, насколько целесообразно использовать сейчас морфин. Может, этот старый препарат следует вообще вывести из рекомендаций по терапии боли, у него нет будущего? Ответам на эти вопросы с позиции доказательной медицины посвящена эта статья.

Ключевые слова: паллиативная медицина, обезболивание, опиоидные анальгетики, морфин.

Abstract

The emergence of new analgesic molecules, new dosage forms and new non-pharmacological methods of pain therapy have greatly expanded the possibilities of an individual approach to the treatment of chronic pain. In this regard, many physicians are wondering how appropriate it is to use morphine these days. Maybe this old drug should be removed from the recommendations for the pain treatment, it has no future? This article is devoted to answers to these questions from the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: palliative medicine, analgesia, opioid analgesics, morphine.

За последние 10 лет в нашей клинической практике появилось достаточное количество препаратов из группы опиоидных анальгетиков для терапии умеренной и сильной боли у паллиативных пациентов. Еще недавно мы говорили о недостаточном перечне этих препаратов в неинвазивных формах, но в настоящее время их насчитывается семь:

1. Морфин в таблетках и капсулах пролонгированного действия, морфин в таблетках быстрого высвобождения.

2. ТТС фентанила.

3. Просидол (таблетки буккальные).

4. Трамадол (таблетки и капсулы).

5. Тапентадол таблетки.

6. Оксикодон с налоксоном (таблетки длительного высвобождения).

7. Бупренорфин с налоксоном (зарегистрирован для терапии острой боли, но может быть использован для лечения хронического болевого синдрома).

В силу такого многообразия возникают проблемные вопросы: зачем нужен нам морфин, это уже пре-

парат устаревший, пациенты боятся его применять, может, упразднить его вообще? Для ответа на эти вопросы следует обратиться к фактам.

Фармакология морфина

Морфин является опиоидным анальгетиком, действующим преимущественно на мю-опиоидные рецепторы, связываясь с двумя их подтипами: мю-1-рецепторы вызывают аналгезию, мю-2-рецепторы – центральную депрессию дыхания, гипотонию и запоры. В результате чего морфин угнетает межнейронную передачу болевых импульсов, снижает эмоциональную оценку боли и реакцию на нее, способен вызывать эйфорию. Кроме того, он уменьшает возбудимость центра терморегуляции, вызывает седацию, угнетает дыхательный, кашлевой, рвотный центры, возбуждает центры глазодвигательного (миоз) и блуждающего (брадикардия) нервов, практически не влияет на сосудистый тонус. Морфин повышает тонус гладкой мускулатуры сфинктеров ЖКТ с одновременным уменьшением перистальтики

(констипация), стимулирует хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра и может вызывать тошноту и рвоту. Быстро всасывается в кровь при парентеральном введении, легко проходит плацентарный барьер и может вызвать угнетение дыхательного центра у плода и поэтому не применяется для обезболивания родов. Морфин не всасывается в полости рта и характеризуется невысокой биодоступностью при пероральном приеме (около 30%). Метаболизм препарата в основном происходит в печени и почках с образованием более 20 метаболитов, часть из которых – активные. Основными активными метаболитами являются: морфин-3-глюкоронид (М3Г; 55–80%) и морфин-6-глюкоронид (М6Г; 10–15%). Доказано, что морфин-6-глюкоронид активнее основного вещества в 20–45 раз. Несмотря на то что основной метаболизм морфина осуществляется в печени, печеночная недостаточность почти не отражается на процессах глюкуронизации и морфин хорошо переносится пациентами вплоть до терминального состояния. В медицинской практике используются только водорастворимые соли морфина (сульфат и гидрохлорид), которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это обусловлено крайне низкой липофильностью препарата, что приводит к значительной разнице концентрации морфина в центральной нервной системе и в печени, мышцах, в крови [1, 2].

Метаболиты морфина выводятся преимущественно с мочой, с желчью выделяется не более 7–10% продуктов его обмена. Менее 10% морфина выделяется почками в неизменном виде. Процессы выведения не нарушаются даже у больных с почечной недостаточностью, однако активный метаболит (морфин-6-глюкуронид) может кумулироваться при снижении выделительной функции почек, что вызывает продление действия разовой дозы, а также седацию и угнетение дыхания.

По данным ВОЗ

Соотношение невысокой стоимости и преимуществ комплекса лекарственных эффектов морфина (обезболивание, седация, миорелаксация и др.) сделали его основным препаратом эссенциального списка лекарственных средств ВОЗ (WHO Essential Medicines in Palliative Care) для терапии умеренной и сильной боли в паллиативной медицине, начиная с 1986 года и до сегодняшнего дня. [3]

ВОЗ декларирует, что обязательным условием оказания паллиативной помощи и обезболивания является наличие и доступность пероральных и инъекционных форм морфина во всех странах.

В последних рекомендациях ВОЗ от 2018 года, которые носят название «Рекомендации ВОЗ по фармакотерапии и лучевому лечению раковой боли у взрослых пациентов и подростков» (WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management

of cancer pain in adults and adolescents.© World Health Organization 2018) [4], абсолютно однозначно прописаны прямые рекомендации по фармакотерапии умеренной и сильной боли и необходимость доступа к морфину для любого пациента, который в нем нуждается:

1) у взрослых (включая пожилых людей) и подростков с онкологической болью может быть назначен любой опиоид, как отдельно, так и в сочетании с НПВП и/или парацетамолом, в зависимости от клинической картины и интенсивности боли для достижения устойчивого, эффективного и безопасного контроля боли;

2) постоянный пероральный прием морфина с быстрым высвобождением или морфина с продленным высвобождением позволяет поддерживать эффективное и безопасное обезболивание;

3) в качестве «препарата спасения» может быть использована любая лекарственная форма перорального морфина быстрого высвобождения;

4) пероральный морфин быстрого высвобождения должен быть доступен в достаточном количестве всем пациентам, которые в этом нуждаются;

5) морфин с продленным высвобождением должен быть доступен по мере возможности, как дополнение, но не вместо перорального морфина с быстрым освобождением.

Вышедшие в этом же 2018 году рекомендации ВОЗ по интеграции паллиативной помощи в первичную медицинскую помощь (Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers) также признают приоритет морфина в пероральных формах и инъекциях у пациентов, которые не могут глотать, для обезболивания у паллиативных пациентов, когда ненаркотические анальгетики и слабые наркотические анальгетики не дают эффекта [5]. Эссенциальный лист препаратов, рекомендуемых ВОЗ для оказания паллиативной помощи, содержит следующие лекарственные формы морфина:

- 1) гранулы (быстрого высвобождения для растворения в воде): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg;
- 2) инъекции: 10 mg/mL;
- 3) раствор для приема внутрь: 10 mg/5 mL;
- 4) таблетки (продленного высвобождения): 10 mg, 30 mg, 60 mg;
- 5) таблетки (быстрого высвобождения): 10 mg.

Результаты международных исследований

В паллиативной медицине для обезболивания применяются в основном опиоиды «полные агонисты» опиатных рецепторов: морфин, гидроморфон, кодеин, оксикодон, гидрокодон, фентанил. Они не имеют «потолочных» доз и не уменьшают (или не отменяют) эффекты других полных агонистов,

данных одновременно. Среди вышеперечисленных препаратов именно морфин является классическим опиатом, именуемым специалистами золотым стандартом, а также препаратом сравнения в исследованиях эффективности опиоидных и неопиоидных анальгетиков [6].

Эффект морфина наиболее изучен и принят за эталон, поскольку исторически морфин был первым опиоидным анальгетиком, выделенным в чистом виде из опийного сока. С целью объективизации эффективности и переносимости морфина в сравнении со слабыми опиоидами (трамадолом и кодеином) при терапии умеренной боли в Италии было проведено «Рандомизированное исследование низких доз морфина в сравнении со слабыми опиоидами в терапии умеренной онкологической боли», результаты которого были опубликованы в журнале [7].

В исследовании приняли участие 240 пациентов из 17 различных онкологических центров в Италии. В рамках этого многоцентрового 28-дневного открытого рандомизированного контролируемого исследования взрослые онкологические больные с умеренной болью получали либо слабый опиат (трамадол до 400 мг/сут или кодеин с парацетамолом), либо низкую дозу морфина (10–30 мг/сут). Основным критерием эффективности служило число пациентов, ответивших на лечение; таковыми считались больные, у которых интенсивность боли по числовой шкале оценки боли уменьшилась на 20%. Из всех 240 пациентов, участвующих в исследовании, 118 получали морфин в малых дозах и 122 пациента – слабый опиат. Основному критерию эффективности соответствовали 88,2% больных, получавших морфин, и 57,7% больных, получавших слабый опиат (коэффициент несогласия 6,18; 95% ДИ, 3,12–12,24, $P < 0,001$). Процент пациентов, ответивших на терапию, был выше в группе, которая получала морфин, уже на 1-й неделе лечения. Клинически значимое ($\geq 30\%$) и высоко значимое ($\geq 50\%$) уменьшение боли по сравнению с исходным наблюдалось у пациентов, получавших морфин ($P < 0,001$). Замена первоначально назначенного анальгетика из-за недостаточного обезболивания чаще происходила в группе, получавшей слабый опиат. Общее состояние, определяемое по Эдмонтонской системе оценки симптомов (ESAS, Edmonton Symptom Assessment System), было лучше у тех больных, которые получали морфин. Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах. По результатам исследования был сделан вывод о том, что у онкологических пациентов, испытывающих умеренную боль, низкая доза морфина уменьшает боль значительно лучше, чем слабые опиаты, эффект наступает раньше, а препарат примерно так же хорошо переносится.

Основным современным научным свидетельством эффективности и безопасности перорального

морфина для терапии боли является обновленный Кохрановский систематический обзор от 2016 года «Пероральный морфин в терапии онкологической боли». Впервые обзор на эту тему был опубликован в 2003 году, затем обновлен в 2007 и 2016 годах [6]. Последний обзор от 2016 года был составлен по результатам 62 исследований, проведенных в разных странах на протяжении 20 лет с участием 4241 пациента. Целью обзора было выявить эффективность перорального приема морфина для терапии боли при раке, а также оценить частоту и тяжесть побочных эффектов.

В 36 исследованиях использовался перекрестный дизайн в диапазоне от одного до 15 дней, причем наибольшее число (11) в течение 7 дней для каждой части испытания. В целом мы оценили включенные исследования как имеющие высокий риск систематической ошибки, потому что методы рандомизации и сокрытия распределения были плохо представлены. Результаты были основаны на сообщениях участников о имеющейся у них боли и степени ее облегчения.

- ♦ В 15 исследованиях сравнивались пероральные препараты морфина с модифицированным высвобождением морфина (М/мод) и препараты морфина с немедленным высвобождением М/нв;

- ♦ 14 исследований сравнивали М/мод в разных лекарственных формах; шесть из них включали в себя модифицированный морфин 24-часового действия;

- ♦ 15 исследований сравнивали М/мод с другими опиоидами;

- ♦ В 6 исследованиях сравнивали М/нв с другими опиоидами;

- ♦ В 2 исследованиях сравнивали пероральный М/мод с ректальным М/мод;

- ♦ 3 исследования сравнивали М/нв с М/нв с другим путем введения;

- ♦ 2 исследования сравнивали М/м с М/м, примененные в разное время;

- ♦ 2 исследования сравнивали М/нв с М/нв, данным в другое время.

- ♦ 1 исследование, сравнивающее таблетки М/мод с суспемзией М/мод;

- ♦ 1 исследование, сравнивающее М/мод с неопиоидными препаратами;

- ♦ 1 исследование, сравнивающее М/нв с неопиоидными препаратами;

- ♦ 1 исследование, сравнивающее пероральный морфин с морфином, вводимым эпидурально.

В предыдущей версии обзора от 2007 года был установлен стандартный уровень эффективного обезболивания, который характеризовался оценкой интенсивности боли – «боль слабая и меньше, чем слабая», что эквивалентно показателям от 0 до 30 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или эквивалентно другим показателям по аналогичным шкалам оценки боли.

При анализе усредненных показателей интенсивности боли в 18 исследованиях этот эффективный уровень анальгезии был достоверно достигнут, при этом ни в одном исследовании не было выявлено недостаточного уровня обезболивания.

В 17 исследованиях 96% пациентов сообщали, что было достигнуто эффективное обезболивание на уровне «слабая боль и меньше», что составило 362 пациента из 377, а результаты опроса пациентов по анкетам качества терапии боли показали, что хорошие оценки удовлетворенности лечением составили 63% (400 из 638).

При исследовании эффективности терапии боли в группах, получавших морфин модифицированного высвобождения в сравнении с пациентами, получавшими морфин немедленного высвобождения, не было найдено каких-либо достоверных различий.

Эффективность лекарственных форм морфина М/мод 12-или 24-часового зависела от их состава. Величины средних суточных доз, используемых в исследованиях, варьировали от 25 до 2000 мг и в среднем составили от 100 до 250 мг. Подбор суточных доз морфина осуществляли обеими лекарственными формами морфина – М/мод и М/нв.

Нежелательные явления были типичными для опиоидов, предсказуемыми, и примерно 6% участников прекратили лечение морфином из-за сильно выраженных побочных эффектов.

Авторы обзора признают, что качество доказательств, представленных для обзора, как правило, низкое. Большинство исследований проведено давно, часто содержат небольшое количество участников, РКИ в основном проводились с целью регистрации препарата и были предназначены только для демонстрации эквивалентности между различными лекарственными формами морфина.

Тем не менее выводы авторов обзора однозначно подтверждают высокую эффективность перорального морфина, достигающую 90% у пациентов с болями, вызванными злокачественными опухолями. Более 60% участников РКИ в итоге исследования отметили удовлетворительный результат приема препарата в целом.

Данные анализа дают основания для признания перорального морфина, подобранного в индивидуальной дозе, таким же эффективным анальгетиком, как другие опиоиды. Более того, в обзоре было установлено отсутствие различий в эффективности перорального морфина в продленных формах в сравнении с морфином в формах с быстрым высвобождением. Авторы обзора, основываясь на исследованиях, которые проводятся уже более 20 лет, пришли к выводу, что пероральный морфин остается золотым стандартом лечения умеренной и сильной боли у онкологических пациентов.

Как прототип опиоидных анальгетиков морфин на протяжении последних 30 лет является препаратом выбора для купирования умеренно выраженной

или сильной боли при злокачественных новообразованиях, о чем свидетельствуют публикации Европейской ассоциации паллиативной помощи [8].

Два систематических обзора подтверждают преимущества использования перорального морфина для обезболивания при онкологических заболеваниях [9, 10]. Кроме того, были опубликованы работы по аналогичным препаратам: один систематический обзор и мета-анализ по оксикодону и один обзор по исследованию преимуществ использования гидроморфона [11, 12]. Эти обзоры основаны на результатах 9 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалось пероральное применение морфина, оксикодона и гидроморфона. Они включали 654 пациента. Восемь исследований были запланированы как клинические исследования для демонстрации превосходства, и семь из них не продемонстрировали достоверного различия в эффективности.

О сходных результатах сообщалось только в одном мета-анализе сравнения оксикодона с морфином или гидроморфоном, проведенном в четырех исследованиях [13]. Одно неопубликованное клиническое исследование продемонстрировало различие с незначительным превосходством морфина по сравнению с гидроморфоном. Одно клиническое исследование продемонстрировало эквивалентность морфина и гидроморфона [14].

При сравнении профилей переносимости всех трех опиоидов было выявлено их сходство. Это дало основания считать, что не существует значимых различий между морфином, оксикодоном и гидроморфоном, назначаемыми перорально, и позволяет дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих трех препаратов в качестве препарата выбора из группы опиоидов III ступени для обезболивания при умеренно выраженной и сильной боли при злокачественных опухолях [8].

Результаты отечественных исследований

В начале 2017 года ФГУП «Московский эндокринный завод» инициировал «Многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности, безопасности, фармакодинамики и фармакокинетики препарата «Морфин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг» (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в сравнении с препаратом «Морфин, раствор для инъекций 1%» (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности». Материалы о проведенном исследовании опубликованы в статье «Отечественный опиоидный анальгетик морфин в таблетках быстрого высвобо-

ждения. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования», Онкология. Журнал имени П. А. Герцена, 2018, № 5, с. 33–39 [15].

Целями исследования явились оценка эффективности, безопасности, а также особенностей фармакодинамики и фармакокинетики таблеток морфина в дозировке 10 мг (ФГУП «МЭЗ») в сравнении с внутримышечным введением раствора для инъекций морфина 1% в дозе 4 мг (ФГУП «МЭЗ») у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности. Исследование проведено в 6 онкологических клинических центрах России в период с 12 апреля по 29 декабря 2017 года как открытое, сравнительное, рандомизированное исследование в параллельных группах.

Результаты исследования показали, что по всем первичным и вторичным параметрам оценки эффективности обезболивания таблетки морфина 10 мг имеют не меньшую эффективность и не уступают морфину, введенному парентерально в дозе 4 мг.

При анализе данных фармакокинетики морфина в таблетках выявлено, что период полувыведения $T_{1/2}$ составил $4,17 \pm 2,29$ ч, T_{max} $1,13 \pm 0,58$ ч, C_{max} $24,49 \pm 14,44$, что говорит о достаточно быстром всасывании препарата в ЖКТ и начале снижения анальгетического эффекта через 4 часа после приема, что делает именно эту форму морфина оптимальной для проведения титрации и выявления адекватной суточной дозы.

Практически по всем параметрам безопасности морфин в таблетках показал результаты, сопоставимые со стандартным парентеральным введением, кроме констипации, которая возникала значительно чаще, но была выражена слабо или умеренно и корректировалась лекарственными препаратами и нефармакологическими средствами.

Проведенное исследование позволило зарегистрировать таблетки морфина, покрытые пленочной оболочкой по 5 и 10 мг. Таким образом, сейчас в нашей стране появился морфин быстрого высвобождения в минимальных, безопасных дозах, и мы имеем полноценный перечень опиоидов для лечения боли у пациентов паллиативного профиля, соответствующий рекомендациям ВОЗ.

Заключение

Приведенные в статье данные научных исследований, обобщенные в многочисленных систематических обзорах, а также наш собственный опыт подтверждают высокую эффективность и безопасность препаратов на основе морфина и дают однозначный положительный ответ на поставленные в начале статьи вопросы. Нет никаких сомнений, что для паллиативных пациентов крайне востребован отечественный морфин быстрого высвобождения, который сочетается почти со всеми неинвазивными опиоидами (кроме бупренорфина), он позволит полноценно

проводить титрацию дозы опиоида при терапии тяжелых болевых синдромов, эффективно купировать прорывы боли на фоне приема пролонгированных опиоидов, безопасно назначать низкие дозы сильно-го опиоида при лечении умеренной боли, когда это нужно. Здесь не нужно вновь «изобретать велосипед», просто следует пользоваться имеющимся мировым опытом, делать из него выводы и применять в тех случаях, когда это необходимо.

Литература:

1. Davis M. P., Glare P. A., Hardy J., Quigley C. *Opioids in Cancer pain*. 2-nd ed. – Oxford University Press. – 2009. – P.127–151.
2. Ferrante F. M., VadeBoncouer T. R., *Postoperativ Pain Management*, New York, Edinburg, London, Melbourne, Tokyo, Churchill Livingstone, 1998–619 p.
3. WHO Model List of Essential Medicines (19th list). Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf, accessed 17 March 2018).
4. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. p 11–18.
5. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers ISBN 978–92–4–151447–7 p 20–22.
6. Wiffen P. J., Wee B., Moore R. A. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4, p 21, Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub4. www.cochranelibrary.com
7. Bandieri E., Romero M., Ida Ripamonti C., Artioli F., Sichetti D., Fanizza C., Santini D., Cavanna L., Melotti B., Franco Conte P., Roila F., Cascinu S., Bruera E., Tognoni G., Luppi M., *Journal of Clinical Oncology*, 2015, № 7: <http://jco.ascopubs.org/content/34/5/436>
8. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. – *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68.)
9. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 402–09.
10. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003868.
11. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25: 454–70.
12. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 471–77.
13. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837–43.
14. Hanna M, Thipphawong J, the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008; 7: 17.
15. Абузарова Г. Р., Сарманова Р. Р., Хороненко В. Э., Гильдеева Г. Н., Котельникова И. Г., Ежова Е. А. Отечественный опиоидный анальгетик морфин в таблетках быстрого высвобождения. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования. *Онкология. Журнал имени П. А. Герцена*, 2018, № 5, с. 33–39.

Применение каннабиноидов в паллиативной медицине: история и современность

Корчагина Г.А.¹, Игумнов С.А.¹, Кутарев Ф.Л.¹, Лапанов П.С.², Соболев Н.А.¹

¹ Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России

² Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Корчагина Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор. Место работы и должность: заместитель директора по научной работе Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: Россия, 119002 г. Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3. Телефон: 8-499-241-99-61, электронный адрес: nrcakorch@mail.ru

Игумнов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор (AuthorID: 567874). Место работы и должность: заведующий отделом клинической наркологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: Россия, 119002 г. Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3. Телефон: 8-499-241-99-61, электронный адрес: igumnov.s@serbsky.ru

Кутарев Федор Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент. Место работы и должность: старший научный сотрудник отделения клинической психофармакологии отдела клинической наркологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: 119002 г. Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3. Телефон: 8-499-241-99-61, электронный адрес: fkutarev@mail.ru

Лапанов Павел Сергеевич – врач психиатр-нарколог высшей квалификационной категории. Место работы и должность: аспирант кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Адрес: Республика Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, 5. Электронный адрес: pavellapanov@gmail.com

Соболев Никита Александрович – младший научный сотрудник отделения клинических исследований наркоманий отдела клинической наркологии Национального научного центра наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. 119002 г. Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3. Телефон: 8-499-241-99-61, электронный адрес: nikita.sobolev@inbox.ru

Аннотация

В настоящее время относительно успешным было признано использование каннабиноидов в лечении умеренных нейропатических болей, тошноты и рвоты вследствие химиотерапии, спастичности при рассеянном склерозе и спинальной травме, в улучшении общего качества жизни тяжелобольных пациентов. Статистически значимых различий между каннабиноидами и плацебо в лечении раковых и паллиативных болей, раковой и ВИЧ-ассоциированной кахексии выявлено не было. Ограничивает применение каннабиса формирование синдрома зависимости. Другие распространенные побочные эффекты включают седативный эффект, дисфорию, дезориентацию, спутанность сознания, нарушение внимания, разорванность мышления, головокружение и гипотонию. Различные исследователи дают противоречивые оценки перспектив использования каннабиса в медицинских целях, однако все они сходятся в одном: необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов и оценкой долгосрочных эффектов.

Ключевые слова: каннабиноиды, паллиативная медицина, хронический болевой синдром, кахексия, тошнота, рвота, спастичность, онкология, ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, спинальная травма.

Abstract

The use of cannabinoids in treating moderate neuropathic pain, nausea and vomiting due to chemotherapy, spasticity in multiple sclerosis and spinal trauma, and the overall quality of life of seriously ill patients has been recognized as relatively successful. There were no statistically significant differences between cannabinoids and placebo in the treatment of cancer and palliative pain, cancer and HIV-associated cachexia. Limit the use of cannabis the dependence syndrome development. Other common side effects include sedation, dysphoria, disorientation or confusion, disturbance in attention or disconnected thoughts, dizziness, and hypotension. Various researchers have given contrary assessments of the prospects for using cannabis for medical purposes, but they all agree on one thing: further research is needed involving more patients and evaluating long-term effects.

Key words: cannabinoids, palliative medicine, chronic pain syndrome, cachexia, nausea, vomiting, spasticity, oncology, HIV infection, multiple sclerosis, spinal trauma.

Конопля посевная (лат. *Cannabis sativa*) применяется в качестве лекарственного средства на протяжении как минимум последних двух тысяч лет [1]. Первым задокументированным случаем применения каннаби-

са в научной медицине считается 22 ноября 1838 года, когда в Калькутте доктор медицины В.Б. О'Шонесси (W.B. O'Shaughnessy, MD) успешно назначил пациенту Хакиму Абдулле (Hakim Abdullah) экстракт конопли

для лечения спастичности [2]. В 1851 году каннабис был признан лекарством в Фармакопее Соединенных Штатов Америки в форме настоек, экстрактов и смол, однако в 1941 году в результате законодательных ограничений каннабис был исключен из Американской фармакопеи и отнесен в категорию запрещенных препаратов, что замедлило изучение его медицинского использования на протяжении более полувека. С 2013 года на волне легализации употребления каннабиса в медицинских и рекреационных целях род растений Cannabis был снова включен в Американскую травяную фармакопею [3].

19 июня 2018 года сенат Канады одобрил Закон о каннабисе и о внесении поправок в Закон о контролируемых наркотиках и веществах, Уголовный кодекс и другие законы (Cannabis Act или Bill C-45). Он вступил в силу 17 октября 2018 года [4].

Начиная с 2016 года в США начинается волна легализации каннабиса [5]. По состоянию на июль 2017 года в 25 штатах, округе Колумбия и территории Гуам было одобрено применение каннабиса в медицинских целях. Еще 17 штатов одобрили применение препаратов с низким содержанием тетрагидроканнабинола (ТГК) и высоким содержанием каннабидиола (КБД) в медицинских целях в ограниченных случаях [6]. Разрабатываются препараты, содержащие природный ТГК (Dronabinol, Marinol, Syndros, Trokie [7]), синтетические аналоги ТГК (Nabilone, Cesamet), комбинированные препараты ТГК/КБД (Nabiximols, Sativex [8]).

Процессы легализации применения каннабиса в медицинских целях постепенно распространяются и на другие страны. По данным Европейской федерации боли (далее – EFIC), по состоянию на конец 2017 года собрана информация от 31 из 37 стран – членов EFIC о медицинском применении каннабиса [9].

Применение каннабиноидов растительного происхождения (Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrobinol) для купирования боли и симптоматического лечения в паллиативной медицине, а также для лечения спастичности при рассеянном склерозе (РС), ВИЧ-ассоциированной кахексии, лечения тошноты, рвоты, потери аппетита, вызванных цитостатической терапией, одобрено в 11 странах: Германии, Дании, Израиле, Италии, Нидерландах, Норвегии, Сан-Марино, Сербии, Хорватии, Чешской Республике, Швейцарии [9].

Применение препарата ТГК (Dronabinol) для лечения в паллиативной медицине, при тошноте, рвоте, потере аппетита одобрено в 7 странах: Австрии, Германии, Дании, Ирландии, Сербии, Хорватии, Чешской Республике [9].

Синтетический аналог ТГК (Nabilone) для терапии тошноты и рвоты вследствие цитостатической терапии, рефрактерной к традиционным методам лечения, разрешен для применения в 5 странах: Австрии, Великобритании, Германии, Ирландии и Сербии [9].

Комбинированный препарат ТГК/КБД (Nabiximols) для лечения спастичности при РС, рефрактерной к традиционным методам лечения, разрешен в 17 странах: Австрии, Бельгии, Великобритании, Германии, Дании, Израиле, Испании, Ирландии, Италии, Нидерландах, Норвегии, Польше, Турции, Финляндии, Франции, Хорватии, Чешской Республике [9].

В странах, где разрешено ограниченное применение каннабиноидов в паллиативной медицине, одними из наиболее признанных показаний для применения являются онкологические заболевания, ВИЧ/СПИД, рассеянный склероз, глаукома, судорожный синдром/эпилепсия, хроническая боль, ряд психических и поведенческих расстройств. Препараты, содержащие натуральные и синтетические каннабиноиды, разрешенные к медицинскому применению на 2018 г., согласно докладу Международного комитета по контролю наркотиков (МККН) ООН за 2018 г., описаны в таблице 1 [10].

В настоящее время различные исследователи дают противоречивые оценки перспектив использования каннабиноидов в медицинских целях, от маловероятных в ближайшем будущем [11] до значительного увеличения [12], в том числе и из-за его противоопухолевой активности [13], однако все они сходятся в одном: необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов и оценки долгосрочных эффектов.

Механизм работы эндоканнабиноидной системы

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) представляет собой универсальную сигнальную структуру, обеспечивающую контроль множества физиологи-

Таблица 1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ, РАЗРЕШЕННЫЕ К МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ*

Каннабиноид	Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма	Показания к применению
Дронабинол	Синтетический дельта-9-ТГК	Маринол	Капсулы для приема внутрь	Тошнота и рвота
Набион	Синтетический каннабиноид, имитирующий действие ТГК	Цесамет		Тошнота и рвота, стимулирование аппетита
Набиксимолс	Экстракт каннабиса с одинаковым содержанием ТГК и КБД	Сативекс	Оромукозный спрей	Мышечная спастичность и боли при рассеянном склерозе
КБД	Экстракт КБД из растений каннабиса	Эпидиолекс	Масло для приема внутрь	Лечение больных эпилепсией с синдромами Леннокса-Гасто и Драве в возрасте от 2 лет

*Доклад МККН за 2018 год

ческих функций организма, включая регуляцию нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста и дифференциации клеток. Основными составляющими ЭКС являются каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2; трансмиттеры – эндогенные каннабиноиды этаноламид арахидоновой кислоты (анандамид, АЕА) и 2-арахидоноилглицерин (2-AG); ферменты, участвующие в процессе их биосинтеза и деградации: для АЕА – фосфолипаза D и гидролаза амидов жирных кислот соответственно, для 2-AG – фосфолипаза C и моноацилглицеринлипаза. Анандамид является природным лигандом для CB1-рецепторов, 2-AG активирует оба типа каннабиноидных рецепторов [14].

Основные свойства ЭКС [14]:

- ♦ **Высокая мобильность и селективность.** Модулирующие эффекты проявляются лишь в тех органах и в тот момент, когда они востребованы. Эндоканнабиноиды не синтезируются заранее и не накапливаются в везикулах, как другие нейротрансмиттеры, а синтезируются «здесь и сейчас» по мере необходимости и сразу лизируются после выполнения своей функции.

- ♦ **Ретроградная сигнализация.** Сразу после синтеза эндоканнабиноиды высвобождаются из постсинаптических нейронов и направляются к пресинаптическим терминалям, где локализованы CB1-рецепторы. В связи с высокой липофильностью расстояние диффузии не превышает 1 нанометра.

- ♦ **Нейромодуляторный эффект** в основном направлен на подавление продукции таких нейротрансмиттеров, как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Также возможна функциональная связь CB1-рецепторов и рецепторов 5-гидрокситриптамина, дофамина, орексинов, а также взаимодействие анандамида с ваниллоидными рецепторами.

- ♦ **Пара- и аутокринный эффекты** проявляются в клетках глии, адипоцитах и печени.

- ♦ **Наиболее высокая концентрация CB1-рецепторов** – в центральной нервной системе, особенно в фронтально-лимбических структурах мозга. Они обнаруживаются и в периферических отделах нервной системы, в гипофизе, надпочечниках, сердце, легких, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, репродуктивных органах, клетках иммунитета. CB2-рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, их возбуждение вызывает подавление иммунитета [15].

- ♦ Многочисленные эксперименты связывают **анальгетические свойства** с прямым антиноцицептивным действием эндогенных каннабиноидов через активацию анандамидом CB1-рецепторов среднего мозга [16, 17], а также прямым и косвенным участием их в механизмах кортикальной регуляции ноцицептивного процесса в ядрах тройничного нерва [18], ингибированием базальной и супрессией

стресс-индуцированной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [19]. Активация пресинаптических CB1-рецепторов симпатических терминалей, иннервирующих сердце и артерии, ведет к ингибированию освобождения из них норадреналина, что вызывает продолжительную гипотензию и брадикардию [20]. Роли CB2-рецепторов в подавлении боли не выявлено [21], однако для них характерны проапоптотические, антипролиферативные, ингибирующие неоангиогенез, антиадгезивные, антиинвазивные и антиметастатические эффекты [22].

Показания к применению и клиническая эффективность каннабиноидов

Наиболее изучена и установлена роль каннабиноидов в терапии боли, спастичности при рассеянном склерозе и спинальной травме, тошноты и рвоты вследствие химиотерапии, анорексии при ВИЧ-ассоциированной и раковой кахексии. Кроме того, учитывая широту их активности, каннабиноиды применяются для воздействия на множество симптомов одновременно, уменьшая тем самым полипрагмазию [23]. Несмотря на значительный рост клинических исследований, «подпитываемый» компанией по легализации применения каннабиса в рекреационных целях [24], существует ограниченное количество доказательств облегчения симптомов у паллиативных пациентов [25]. По мнению большинства исследователей, имеющиеся на сегодняшний день клинические данные недостаточно убедительны, что требует проведения дальнейших исследований с привлечением большего числа участников и исследованием долгосрочных последствий [26–29]. В таблице 2 представлены результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения каннабиноидов в сравнении с плацебо и традиционными препаратами с оценкой уровня доказательности по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [30].

Применение каннабиноидов для лечения хронического болевого синдрома

Выделяют два основных типа боли: ноцицептивная и нейропатическая, различающихся патогенетическими механизмами их формирования.

Ноцицептивная боль – это боль, возникающая вследствие стимуляции ноцицепторов при повреждении кожи, глубоких тканей, костных структур, внутренних органов, согласно механизмам афферентной импульсации и нейротрансмиттерным процессам [31].

Нейропатическая боль является особым и наиболее тяжелым проявлением боли, связанной с повреждениями и заболеваниями периферической или центральной соматосенсорной нервной системы. Она развивается вследствие травматического, токсического, ишемического повреждения нервных образований и характеризуется ненормальными сенсорными ощущениями, усугубляющими эту патологическую боль [31].

Раковая боль – связанная с раком нейропатическая боль, вызванная лечением, раком или паранеопластическими реакциями на рак. Приблизительно 30% пациентов с раком имеют нейропатическую боль, основная часть имеет смешанную ноцицептивную и нейропатическую боль [32].

Паллиативная боль – непреодолимая боль у терминально больных пациентов с недостаточным ответом на традиционные фармакологические методы лечения. Одной из причин рефрактерности паллиативной боли может быть взаимно потенцирующий характер боли и страданий [33].

Исследования показали, что анальгетическая эффективность каннабиноидов сопоставима с такими опиоидами, как кодеин. Значительное облегчение при умеренной боли появляется после минимальных доз 15–20 мг ТГК, достигает максимума через 3 часа и длится до 6 часов, что говорит о том, что ТГК следует вводить каждые 6 часов. 20 мг ТГК эквивалентны примерно 120 мг кодеина [34]. Метаанализ РКИ выявил, что имеются

ограниченные данные о пользе спрея ТГК/КБД (Nabiximols) при лечении нейропатической боли. Не имеется достаточных доказательств какой-либо пользы каннабиноидов (растительный каннабис, Dronabinol, Nabilone, Namiximols) для лечения болей ревматического или желудочно-кишечного происхождения [35, 36]. При раковых и паллиативных болях Nabiximols и ТГК не отличались от плацебо в отношении уменьшения боли, проблем со сном, доз опиоидов [37]. По мнению исследователей, имеющихся данных недостаточно для применения каннабиноидов в педиатрической онкологии [38].

Применение каннабиноидов в лечении раковой и ВИЧ-ассоциированной кахексии

Кахексия – многофакторный синдром, характеризующийся продолжающейся потерей скелетной мышечной массы (с потерей или без потери жировой массы), которая не может быть полностью остановлена обычной нутритивной поддержкой и приводит к снижению функциональной активности. Критерии кахексии: (I) потеря веса более 5% в течение 6 месяцев (при отсутствии голодания), или (II) снижение индекса массы тела (ИМТ) менее 20 при любой степени потери веса более 2%, или (III) индекс аппендикулярной тощей массы (ИАТМ) не более 7,26 кг/м² у мужчин и не более 5,45 кг/м² у женщин с потерей веса более 2% [39, 40].

Таблица 2. ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ПОЛЬЗА МЕДИЦИНСКИХ КАННАБИНОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ, ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ВЫЗВАННЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ, И СПАСТИЧНОСТИ

Назначение	Оцениваемое преимущество, %		Число больных, которых необходимо лечить	Уровень доказательности по GRADE
	Каннабиноиды	Плацебо (если не указано иное)		
Хроническая боль (средний период наблюдения 4 недели)				
>30% снижение уровня хронических (нейропатических и раковых) болей ¹	39	30	11	Очень низкий
>30% снижение уровня нейропатических болей	38	30	14	Очень низкий
>30% снижение уровня паллиативных болей	30	23	СН (около 15) ²	Очень низкий
Изменение уровня шкал боли (от 0 до 10) ³	Базовая линия: около 6. Снижение: 1,2–1,6	Базовая линия: около 6. Снижение: 0,8	НС	Очень низкий
Тошнота и рвота вследствие химиотерапии (средний период наблюдения 1 день)				
Контроль тошноты и рвоты (каннабиноиды и плацебо)	47	13	3	Средний
Контроль тошноты и рвоты (каннабиноиды и нейролептики)	31	16	7	Низкий
Спастичность (средний период наблюдения 6 недель)				
Общая оценка изменений	50	35	7	Низкий
>30% снижение спастичности	35	25	10	Низкий
Изменение уровня шкал спастичности (от 0 до 10) ³	Базовая линия: 6,2 Снижение: 1,3–1,7	Базовая линия: 6,2 Снижение: 1,0	НС	Очень низкий

¹ Результаты метаанализа включали 13 исследований нейропатической боли и 2 исследования раковой боли.

² Доверительные интервалы позволяют предположить, что выгода вероятна (относительный риск = 1,34; 95% ДИ от 0,96–1,86), поэтому была получена оценка ЧБНЛ.

³ Шкалы – визуальные аналоговые или числовые оценочные шкалы, в которых высокие баллы указывают на усиление боли или спастичности.

НС – нет сведений; СН – статистически незначимо; ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить; ДИ – доверительный интервал.

В отношении раковой кахексии выделяют прекахексию, кахексию и рефрактерную кахексию [39]:

- ♦ **Прекахексия** характеризуется потерей массы тела не более 5% с анорексией и метаболическими изменениями.

- ♦ **Кахексия** характеризуется потерей массы тела более 5% или ИМТ менее 20 и потерей массы тела более 2% или саркопенией с потерей массы тела более 2%.

- ♦ **Рефрактерная кахексия** характеризуется отсутствием ответа на лечение вследствие прокатаболической активности рака.

РКИ пациентов с раковой кахексией, которым назначался экстракт каннабиса (стандартизованного до 2,5 мг ТГК), ТГК (2,5 мг) и плацебо дважды в день на протяжении 6 недель, не выявил статистически значимых различий в группах по показателям аппетита, качества жизни ракового больного (опросник EORTC QLQ-C30) и побочных эффектов, связанных с каннабиноидами. В конце лечения во всех группах наблюдалось значительное увеличение аппетита (73, 58 и 69% соответственно) [41]. В однокрупном когортном исследовании 54 пациентов с раковой кахексией, получавших на протяжении 12 недель экстракт каннабиса (22,5 мг ТГК в день), выявлено статистически значимое увеличение аппетита в тесте ESAS (начало лечения 5,07±3,21, конец лечения 3,56±3,15, t-test; p=0,0026) без значительного увеличения веса [42]. Таким образом, на данный момент эффективность назначения каннабиноидов для стимуляции аппетита у пациентов с поздними стадиями рака не доказана; необходимы дополнительные исследования [43].

Метаанализ 9 РКИ с суммарным количеством 1561 пациент (качество по GRADE низкое или очень низкое) выявил, что у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) прием каннабиноидов в сравнении с плацебо привел к увеличению веса (величина эффекта 0,57 [0,22; 0,92]; p=0,001) и аппетита (величина эффекта 0,57 [0,11; 1,03]; p=0,02) без влияния на тошноту и рвоту (величина эффекта 0,20 [0,15; 0,54]; p=0,26). Убедительные, объективные, высококачественные данные, свидетельствующие о том, что каннабиноиды представляют ценность для лечения анорексии или кахексии у больных раком или ВИЧ, отсутствуют [35, 43].

Применение каннабиноидов при вызванной химиотерапией тошноте и рвоте

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных. Частота возникновения данных осложнений зависит от этмогенного потенциала противоопухолевых препаратов. По срокам и механизму выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую (в течение 24 часов после ХТ), отсроченную (на 2–5 суток после начала ХТ) и условно-рефлекторную (классический условный рефлекс на начало ХТ) [44].

Традиционно выделяют следующие классы противорвотных лекарственных препаратов: антагонисты рецепторов серотонина, антагонисты дофамина, кортикостероиды, бензодиазепины [45]. Ранние обзоры выявили, что каннабиноиды оказались эффективными для профилактики и лечения тошноты и рвоты вследствие ХТ по сравнению с плацебо и не хуже других противорвотных средств. ЧБНЛ для полного контроля тошноты составляло 6, для полного контроля рвоты – 8 [46]. Другой метаанализ показал, что в группе пациентов, принимавших каннабиноиды, было больше пациентов, избавившихся от тошноты и рвоты, по сравнению с плацебо (47 и 20%, соответственно; отношение шансов 3,82 (95% ДИ, 1,55–9,42)) [47]. В последнем систематическом обзоре не выявлено статистически значимых различий между каннабиноидами и плацебо у пациентов с терминальными стадиями рака и ВИЧ [34]. Следует иметь в виду, что каннабиноиды могут вызывать тошноту или рвоту сами по себе, и это один из наиболее частых их побочных эффектов [48, 49].

Применение каннабиноидов при спастичности вследствие рассеянного склероза и спинальной травмы

Один из самых частых и инвалидизирующих симптомов рассеянного склероза – повышение мышечного тонуса по спастическому типу. Спастичность в ряде случаев затрудняет движения больше, чем слабость. С течением времени повышенный тонус в сгибательных группах мышц может привести к формированию контрактур [50]. При вторично-прогрессирующем типе заболевания примерно у 70% больных обнаруживаются проблемы с координацией и повышением мышечного тонуса. Мышцы в покое становятся напряженными, твердыми на ощупь. Этот симптом, наряду с мышечной слабостью, может затруднять передвижение больных (если это возникает в нижних конечностях) [51].

Метаанализ 3 РКИ пациентов со спастичностью вследствие РС показал, что в группе пациентов, принимавших каннабиноиды (Nabiximols), число пациентов, достигших улучшения, было на 30% больше по сравнению с плацебо, относительный риск 1,37 (95% ДИ от 1,07 до 1,76) [52]. Хотя количество РКИ при спинальной травме гораздо ниже, исследования, как правило, показывают аналогичные результаты [47].

Влияние каннабиноидов на общее самочувствие пациентов

Психоактивные свойства каннабиноидов могут оказаться полезными для пациентов на терминальных стадиях болезни, испытывающих отчаяние, страдание, боль и мучения от все более инвазивных

методов лечения: легкая эйфория или чувство благополучия; исчезновение неприятных воспоминаний и сопутствующих тревожных мыслей; усиление сенсорного восприятия и осознания [1].

Израильское исследование, насчитывавшее более 3000 онкобольных, показало значительное уменьшение ряда симптомов, включая проблемы со сном (70,8%), усталость (55,9%), беспокойство и депрессию (74,1%), тошноту и рвоту (54,7%). О хорошем качестве жизни до начала лечения сообщали только 18,7% пациентов, а после 6 месяцев таких пациентов стало 69,5%. Кроме того, 36% пациентов прекратили употребление опиоидов и менее 20% прекратили лечение каннабисом. Из них только 19,3% прекратили прием медицинских каннабиноидов из-за побочных эффектов [53].

Побочные эффекты каннабиноидов

Длительное употребление каннабиса может привести к синдрому зависимости быстрее, чем употребление табака или алкоголя, однако совокупная оценка вероятности привыкания намного ниже и составляет 67,5% для потребителей никотина, 22,7% для потребителей алкоголя, 20,9% для потребителей кокаина и только 8,9% для потребителей каннабиса. Симптомы отмены появляются в течение 1–2 дней после прекращения потребления и достигают максимума между 2 и 6 днями, большинство симптомов исчезают в течение 1–2 недель. Проявляется абстиненция влечением к наркотику, агрессивностью, раздражительностью, тревожностью, бессонницей, кошмарами, головной болью, анорексией [34].

Для ТГК характерны сонливость, головокружение, сухость во рту, беспокойство, эйфория, паранойя, токсический психоз, тахикардия, ортостатическая гипотензия, замедленное время реакции, головная боль, нарушение зрения, когнитивные нарушения и депрессия. Синдром каннабиноидной гиперемезии – сильная тошнота и расстройство желудка (редкий побочный эффект неясного происхождения, с примерно 80 зарегистрированными случаями, в основном у хронических потребителей каннабиса). У пациентов с сердечной или легочной недостаточностью возможно развитие гипотонии, рефлекторной тахикардии и обморока, вызванных продуктами, богатыми ТГК [53].

Для КБД при стандартной дозировке характерны сухость во рту, сонливость, головокружение, гипотензия, усталость. При высоких дозах (20 мг/кг) – диарея, рвота, усталость, гипертермия, сонливость и изменение печеночных проб [53].

В таблице 3 приведен приблизительный риск развития нежелательных явлений при потреблении каннабиса в сравнении с плацебо. Общий риск воз-

Таблица 3. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КАННАБИНОИДОВ В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО

Нежелательные побочные эффекты	Каннабиноиды, %	Плацебо, %	ЧБНЛ
Общий риск	81	62	6
Синдром отмены	11	около 3	14
Тяжелые побочные явления	СН	СН	СН
Нарушения центральной нервной системы	60	27	4
Наркотическое опьянение	35	3	4
Седация	50	30	5
Нарушение речи	32	7	5
Головокружение	32	11	5
Атаксия, тики	30	11	6
Онемение	21	4	6
Нарушение внимания, разорванность мышления	17	2	7
Гипотония	25	11	8
Дисфория	13	0,3	8
Психиатрические осложнения	17	5	9
Эйфория	15	2	9
Нарушение памяти	11	2	12*
Дезориентация, спутанность	9	2	15
Затуманенное зрение, зрительные галлюцинации	6	0	17
Диссоциативное расстройство, острый психоз	5	0	20

* Доверительные интервалы предполагают, что вред вероятен (отношение рисков = 3,41; 95% ДИ 0,95–12,27), поэтому была получена оценка ЧБНЛ.

СН – статистически незначимо; **ЧБНЛ** – число больных, которых необходимо лечить.

никновения побочных эффектов одинаков для разных типов медицинских препаратов каннабиса (Dronabinol, Nabiximols, Nabilone или медицинская марихуана) [52].

Общий риск развития осложнений при медицинском потреблении каннабиса в сравнении с плацебо составляет 80 и 60% соответственно. С формированием синдрома зависимости связан риск развития таких побочных явлений, как абстиненция (11 и 3%), наркотическое опьянение (35–70 и 0–3%) и эйфория (15 и 2%). Другие распространенные побочные эффекты, которые ограничивают медицинское применение каннабиса, включают седативный эффект (50 и 30%), дисфорию (13 и 1%), дезориентацию, спутанность сознания (9 и 2%), нарушение внимания, разорванность мышления (17 и 2%), головокружение (32 и 11%) и гипотонию (25 и 11%).

Заключение

В настоящее время относительно успешным было признано использование каннабиса в лечении умеренных нейропатических болей, тошноты

и рвоты вследствие химиотерапии, спастичности при рассеянном склерозе и спинальной травме. Вместе с тем статистически значимых различий между каннабиноидами и плацебо в лечении раковых и паллиативных болей, раковой и ВИЧ-ассоциированной кахексии выявлено не было.

Ограничивает применение каннабиса риск формирования синдрома зависимости с клиникой наркотического опьянения и абстиненцией. Другие распространенные побочные эффекты включают: седативный эффект, дисфорию, дезориентацию, спутанность сознания, нарушение внимания, разорванность мышления, головокружение и гипотонию.

Различные исследователи дают противоречивые оценки перспектив использования каннабиса в медицинских целях, однако все они сходятся в одном: необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов и оценкой долгосрочных эффектов.

Литература:

1. Russo E. B. Cannabis, pain, and sleep: Lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine/E. B. Russo, G. W. Guy, P. J. Robson//Chemistry & Biodiversity. – 2007. – Vol. 4 (8). – P. 1729–1743.
2. Aggarwal S. K. Use of cannabinoids in cancer care: palliative care/S. K. Aggarwal//Curr Oncol. – 2016. – № 2. – P. S33–6. – DOI: 10.3747/co.23.2962.
3. An Act respecting cannabis and to amend the Controlled Drugs and Substances Act, the Criminal Code and other Acts/STATUTES OF CANADA 2018//Parliament of Canada [electronic resource]. – Mode of access: https://www.parl.ca/Content/Bills/421/Government/C-45/C-45_4/C-45_4.PDF. – Date of access: 16.05.2019.
4. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation/B. Daris [et al.]/Basic Med Sci. – 2019. – № 19 (1). – P. 14–23. – DOI: 10.17305/bjbm.2018.3532.
5. Golan H. The role of cannabinoids in the treatment of cancer in pediatric patients/H. Golan, T. Fisher, A. Toren//Isr Med Assoc J. – 2017. – № 2. – P. 89–94.
6. Impact of the legalization and decriminalization of marijuana on the DWI system: Highlights from the expert panel meeting (Report No. DOT HS 812430)/National Highway Traffic Safety Administration, Governors Highway Safety Association, & the Volpe National Transportation Systems Center. – Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration, 2017. – 30 p.
7. Crowley K. Self-reported effectiveness and safety of Trokie® Lozenges: A standardized formulation for the buccal delivery of cannabis extracts/K. Crowley, S. T. de Vries, G. Moreno-Sanz//Front Neurosci [electronic resource]. – 2018. – Vol. 12, Art. 564. – 5 p. – Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00564/>. – Date of access: 19.05.2019. – DOI: 10.3389/fnins.2018.00564.
8. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies/M. T. Fallon [et al.]/Br J Pain. – 2017. – № 11 (3). – P. 119–133. – DOI: 10.1177/2049463717710042.
9. Krcevski-Skvarc N. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation/N. Krcevski-Skvarc, C. Wells, W. Hauser//Eur J Pain. – 2018. – № 22 (3). – P. 440–454. – DOI: 10.1002/ejp.1147.
10. Использование каннабиса и каннабиноидов в медицинских, научных и «рекреационных» целях: риски и польза. Тематическая глава годового доклада Международного комитета по контролю над наркотиками ООН (МККН) за 2018 г. //Вопросы наркологии. – 2019. – № 2 (173). – С. 59–80.
11. Cannabis und Cannabinoide – erleichterter Zugang, Hype und Enttäuschung: Was ist gesichert in der Therapie? [Cannabis and cannabinoids-easier access, hype and disappointment: What has been confirmed in therapy?]/T. Rasche [et al.]/Internist (Berl). – 2019. – № 60 (3). – P. 309–314. – DOI: 10.1007/s00108-019-0556-0. (in German).
12. Briscoe J. Top ten tips palliative care clinicians should know about medical cannabis/J. Briscoe, A. H. Kamal, D. J. Casarett//J Palliat Med. – 2019. – № 22 (3). – P. 319–325. – DOI: 10.1089/jpm.2018.0641.
13. Turgeman I. Cannabis for cancer – illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology/I. Turgeman, G. Bar-Sela//Expert Opin Investig Drugs. – 2019. – № 28 (3). – P. 285–296. – DOI: 10.1080/13543784.2019.1561859.
14. Романцова Т. И. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела/Т. И. Романцова, И. И. Дедов, И. С. Кузнецов//Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 2. – С. 2–11.
15. Антиноцицептивная система/В. Г. Овсянников [и др.]/Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 3. – С. 46–54. – DOI: 10.21886/2219-8075-2014-3-46-54.
16. Нежута А. Ю. Влияние лигандов каннабиноидных рецепторов на латентный период болевого рефлекса и афферентную импульсацию в подкожном нерве бедра здоровых крыс/А. Ю. Нежута, Т. Б. Мелик-Касумов, Е. В. Иванова//Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 2 (26). – С. 46–48.
17. Анальгетическое влияние агониста каннабиноидных рецепторов HU210 на экспериментальный центральный болевой синдром/М. Л. Кукушкин [и др.]/Российский журнал боли. – 2010. – № 3–4. – С. 25–28.
18. Чурюканов В. В. Агонисты каннабиноидных рецепторов усиливают кортикальный контроль ноцицептивных сигналов в ядрах тройничного нерва. Болевые синдромы в медицинской практике: Материалы XVII Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием./В. В. Чурюканов, Н. А. Ходорович, О. А. Шевелев//Российский журнал боли. – 2011. – № 2. – С. 20.
19. Крылатов А. В. Роль эндогенной каннабиноидной системы в формировании общего адаптационного синдрома/А. В. Крылатов, В. Ю. Серебров//Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 11. – С. 1265–1279.
20. Крылатов А. В. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца. Роль вегетативной нервной системы/А. В. Крылатов//Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 7. – С. 727–743.
21. Тромза В. Е. Анальгетические свойства каннабиноидных лигандов WIN 55,212–2 и AM 1241 в тестах отдергивания хвоста и горячей пластины/В. Е. Тромза, И. Н. Никифорова//Российский журнал боли. – 2010. – № 1 (26). – С. 8–11.
22. Молчанова А. Ю. Каннабиноиды и молекулярно-биологические механизмы канцерогенеза/А. Ю. Молчанова, В. С. Улащик//Здравоохранение (Минск). – 2015. – № 2. – С. 32–40.
23. Maida V. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology/V. Maida, P. J. Daeninck//Curr Oncol. – 2016. – № 23 (6). – P. 398–406. – DOI: 10.3747/co.23.3487.

24. Briscoe J. Medical marijuana use in older adults/J. Briscoe, D. Casarett// *Am Geriatr Soc.* – 2018. – № 66 (5). – P. 859–863. – DOI: 10.1111/jgs.15346.
25. Ernst G. Bruk av cannabinoider i palliativ medisin [Use of cannabinoids in palliative medicine]/G. Ernst, U.E. Kongsgaard//*Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2008. – № 128 (7). – P. 822–5. (in Norwegian).
26. Turgeman I. Cannabis use in palliative oncology: a review of the evidence for popular indications/I. Turgeman, G. Bar-Sela//*Isr Med Assoc J.* – 2017. – № 19 (2). – P. 85–88.
27. Cannabinoidtherapie in der Praxis [Cannabinoid therapy in practice]/T. Rashce [et al.]//*Der Urologe.* – 2018. – Vol. 57, Iss. 5. – P. 558–562. – DOI: 10.1007/s00120-018-0636-0. (in German).
28. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care/M. Agar//*Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2018. – № 38. – P. 469–479. – DOI: 10.1200/EDBK_209437.
29. Care After Chemotherapy: Peripheral neuropathy, cannabis for symptom control, and mindfulness/D. Teoh [et al.]//*Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2018. – № 38. – P. 469–479. – DOI: 10.1200/EDBK_209437.
30. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care/G. M. Allan [et al.]//*Can Fam Physician.* – 2018. – № 64 (2). – P. 111–120.
31. Осипова Н.А. Типы боли и основные группы антиноцицептивных средств/Н.А. Осипова, В.В. Петрова//*Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2013. – Том VII, № 1. – С. 38–43.
32. Davis M. P. Cancer-related neuropathic pain: review and selective topics/M. P. Davis//*Hematol Oncol Clin North Am.* – 2018. – № 32 (3). – P. 417–431. – DOI: 10.1016/j.hoc.2018.01.005.
33. Strasser F. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt/F. Strasser, P. Walker, E. Bruera//*J Palliat Care.* – 2005. – № 21 (2). – P. 69–79.
34. Dzierzanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: a review of the evidence./T. Dzierzanowski// *Cancers (Basel) [electronic resource].* – 2019. – № 11 (2). – 17 p. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/cancers11020129/>. – Date of access: 19.05.2019. – DOI: 10.3390/cancers11020129.
35. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine/M. Mücke [et al.]//*J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2018. – № 9. – P. 220–234. – DOI: 10.1002/jcsm.12273.
36. Including cannabinoids in the treatment of painful schwannomatosis/V. Iorno [et al.]//*Brain Behav [electronic resource].* – 2018. – № 8 (7). – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/brb3.1011/>. – Date of access: 19.05.2019. – DOI: 10.1002/brb3.1011.
37. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials/W. Hauser [et al.]//*Schmerz [electronic resource].* – 2019. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3/>. – Date of access: 19.05.2019. – DOI: 10.1007/s00482-019-0373-3.
38. Splinter W. Novel approaches for treating pain in children/W. Splinter// *Curr Oncol Rep [electronic resource].* – 2019. – № 21 (2). – 11 p. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0766-6/>. – Date of access: 19.05.2019. – DOI: 10.1007/s11912-019-0766-6.
39. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus/K. Fearon [et al.]//*Lancet Oncol.* – 2011. – № 12. – P. 489–95.
40. Шостак Н.А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике/Н.А. Шостак, А.А. Мурадяни, А.А. Кондрашов//*Клиницист.* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 10–14.
41. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group./Cannabis In Cachexia Study G [et al.]//*J Clin Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 3394–400.
42. Kasvis P. Health-related quality of life across cancer cachexia stages/P. Kasvis, M. Vigano, A. Vigano//*Ann Palliat Med.* – 2019. – № 8 (1). – P. 33–42. – DOI: 10.21037/apm.2018.08.04.
43. Childs, D. S. A hunger for hunger: a review of palliative therapies for cancer-associated anorexia/D. S. Childs, A. Jatoi//*Ann Palliat Med.* – 2019. – № 8 (1). – P. 50–58. – DOI: 10.21037/apm.2018.05.08.
44. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию/М.Е. Абрамов [и др.]//*ONCOLOGY.ru [электронный ресурс].* – 2014. – 26 с. – Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>. – Дата доступа: 19.05.2019.
45. Тюляндин С.А. Лечение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией/С.А. Тюляндин//*Практическая онкология.* – 2001. – № 1 (5). – С. 49–53.
46. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review/M. R. Tramèr [et al.]// *BMJ.* – 2001. – № 323. – P. 16–21.
47. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis/P. F. Whiting [et al.]//*JAMA.* – 2015. – № 313. – P. 2456–2473.
48. Signs and symptoms associated with synthetic cannabinoid toxicity: Systematic review/J. Courts//*Australas. Psychiatry.* – 2016. – № 24. – P. 59–601.
49. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment/R. J. Tait [et al.]//*Clin Toxicol (Phila).* – 2016. – № 54 (1). – P. 1–13. – DOI: 10.3109/15563650.2015.1110590.
50. Современная терапия рассеянного склероза/В.В. Мирошникова [и др.]//*Лекарственный вестник.* – 2013. – Том 7, № 1 (49). – С. 20–35.
51. Двизательные нарушения у больных рассеянным склерозом/Г.М. Ахмедова [и др.]//*Современные проблемы науки и образования [электронный ресурс].* – 2018. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28058>. – Дата доступа: 19.05.2019.
52. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms/G. M. Allan [et al.]// *Can Fam Physician.* – 2018. – № 64. – P. 78–94.
53. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations/C. Cyr [et al.]//*Ann Palliat Med.* – 2018. – № 7 (4). – P. 463–477. – DOI: 10.21037/apm.2018.06.04.

Мышечная дистрофия Дюшенна – молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF-κB

Гремякова Т. А., Савва Н. Н.

ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва; Фонд помощи хосписам «Вера»

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Департамента здравоохранения г. Москвы, Фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», г. Москва

Гремякова Татьяна Андреевна – доктор медицинских наук (ORCID ID: 0000–0001–7317–3971; Researcher ID: E-3212–2019). Место работы и должность: ведущий специалист организационно-методического отдела по паллиативной медицине ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы». Адрес: Россия, 121099 г. Москва, 2-й Николощеповский переулок, д. 4. Телефон: 8-495-640-99-55, 8-965-372-57-72, электронный адрес: tg.fundvera@gmail.com

Савва Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: доцент РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи – детский специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения Москвы, директор по научно-методической работе Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», РФ, г. Москва. Адрес: Россия, 107023 г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 6. Телефон: 8-800-600-49-29, электронный адрес: nsavva@mail.ru

Аннотация

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – нейромышечное заболевание, которое развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок цитоскелета мышечных волокон дистрофин. У пациентов с МДД развивается прогрессирующее повреждение и дегенерация мышц, потеря способности самостоятельно передвигаться, респираторные нарушения и кардиомиопатия. Существующие в настоящее время методы лечения и ухода за больными носят паллиативный (симптоматический) характер, но и это значительно улучшило качество и продолжительность жизни больных. Цель исследования – охарактеризовать роль транскрипционного ядерного фактора NF-κB в патогенезе МДД, эффективность существующих и разрабатываемых противовоспалительных препаратов в отношении МДД, мишенью которых является NF-κB. Обсуждаются современные достижения и перспективные направления патогенетической терапии МДД. В обзоре рассматриваются глюкокортикоиды, полиненасыщенные жирные кислоты и их модификации, биологически активные соединения лекарственных растений.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, дистрофин, мишени лекарственных препаратов, ингибирование NF-κB, глюкокортикоиды, полиненасыщенные жирные кислоты.

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive degenerative muscle disease due to mutations in the gene encoding cytoskeleton muscle protein dystrophin. As the patient ages, there is progressive muscle weakness, respiratory insufficiency, musculoskeletal deformities, and cardiomyopathy. The current methods of treatment and care for patients are symptomatic, hence this has also significantly improved the quality of life and survival. This review is devoted to the characterization of role of NF-κB nuclear transcription factor in MDD pathogenesis, existing and developing anti-inflammatory targeted drugs inhibiting NF-κB. The article discusses the current achievements and some promising directions of pathogenetic therapy of MDD. Review is devoted to glucocorticoids, polyunsaturated fatty acids, herbal biologically active compounds.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, dystrophin, development of targeted drugs, inhibition of NF-κB, glucocorticoids, polyunsaturated fatty acids.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это нейромышечное заболевание из группы «дистрофинопатий», сцепленное с X-хромосомой и наследуемое по рецессивному типу, в котором 30% случаев вызывается спонтанной мутацией. Распространенность МДД составляет 1:3600–1:6000 мальчиков, рожденных живыми. Прогноз в отношении жизни неблагоприятный, летальный [1].

МДД развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок дистрофин, что приводит к недостаточной выработке или полному отсутствию дистрофина – белка цитоскелета мышечных волокон, отвечающего за их прочность, стабильность, регенерацию и функциональную активность. При МДД наблюдается прогрессирующее повреждение и дегенерация мышц, что сопровождается мышечной слабостью, потерей мышечной массы, задержкой моторного развития или регрессом двигательных навыков, развитием

респираторных нарушений, кардиомиопатий. Обездвиженность пациента и слабость мышечного каркаса вызывают вторичный сколиоз, остеопороз и переломы костей, вывихи и контрактуры суставов. Клинические проявления со стороны скелетной мускулатуры и сердца могут различаться в каждом конкретном случае, но смерть, как правило, наступает из-за нарушения функции дыхания или работы сердца [2].

Существующая патогенетическая терапия МДД включает глюкокортикоиды (замедляет деградацию мышц), но их использование не влияет на смертельный исход МДД и имеет много побочных эффектов [2]. Паллиативная помощь сочетает психосоциальное и медицинское сопровождение (симптоматический контроль, физическую терапию, ортопедическое лечение, респираторную поддержку, в т. ч. аппаратами искусственной вентиляции легких, профилактику и лечение кардиомиопатий). Благодаря этим мерам качество жизни и ее продолжительность увеличились.

Крайне актуальна разработка лечения, воздействующего на генетические механизмы МДД. Пациенты определенных генетических подгрупп МДД уже начинают использовать подобную терапию (например, экзондис 51, аталурен). Общие недостатки методов генотерапии – избирательность их действия и ограниченность типа и спектра мутаций, в отношении которых они эффективны.

Разрабатываемые современные методы лечения больных МДД, независимо от подлежащей генетической мутации, направлены на (1) снижение выраженности механизмов формирования дистрофического поражения мышечной ткани, (2) модулирование экспрессии утrophина и (3) восстановление экспрессии белка дистрофина. Среди первой группы стратегий – ингибирование воспаления, стимулирование роста и регенерации мышц, уменьшение фиброза и восстановление функций митохондрий.

Одно из наиболее актуальных и перспективных направлений первой группы – создание противовоспалительных препаратов-ингибиторов NF-κB для ранней предсимптомной патогенетической терапии больных МДД сразу после постановки диагноза вне зависимости от типа генетической мутации, что позволяет в перспективе изменить траекторию развития данного заболевания.

Цель данной работы – осветить роль NF-κB в патогенезе МДД и представить данные научной и медицинской литературы в отношении существующих и разрабатываемых противовоспалительных препаратов для лечения МДД, ингибирующих NF-κB. В данной работе обсуждаются препараты, в отношении которых есть опубликованные данные клинических или доклинических исследований их эффективности для терапии МДД.

Молекулярный патогенез МДД

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез МДД недостаточно изучен, а терапия малоэффективна. На молекулярном и клеточном уровне дефицит дистрофина приводит к повреждению и разрывам мембран, «протеканию» Ca^{2+} -каналов и нарушению внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , к сбою циклов дегенерации/регенерации, развитию хронического воспаления и фиброза [3]. Внутриклеточный приток ионов Ca^{2+} усиливает образование реакционноспособного кислорода, приводящего к развитию окислительного стресса [4], что еще более усугубляет дисбаланс внутриклеточных ионов Ca^{2+} , нарушает функционирование митохондрий и активирует ядерный фактор трансдукции NF-κB (Nuclear Factor-κB, ядерный фактор каппа бета) и TGF-β (Transforming Growth Factor beta, трансформирующий

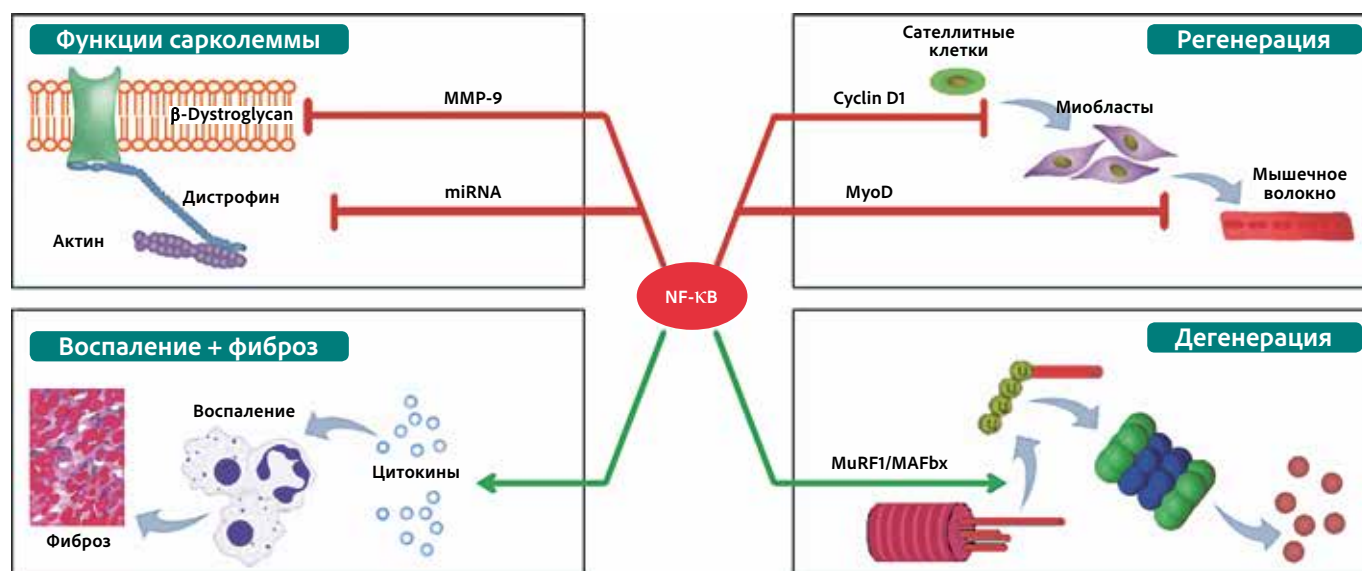


Рис. 1. Роль активированного NF-κB в патогенезе МДД [11].

фактор роста бета), опосредующих развитие воспаления. Воспалительный ответ развивается вследствие активации провоспалительного пути NF-κB и повышения уровня интерферона гамма (IFN-γ), фактора некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis factor alpha, TNF-α), интерлейкина-1 (IL-1). Дистрофические мышцы инфильтрируются Т-клетками, макрофагами и нейтрофилами [5]. Таким образом, начальное повреждение мышечных волокон усугубляется так называемым вторым «хитом» заболевания – эндогенным хроническим воспалительным процессом. Иммунные клетки и цитокины вызывают дальнейшее повреждение сарколеммы, что в результате приводит не к восстановлению мелких повреждений мембран, а к некрозу мышечных волокон. В конечном счете развиваются фиброз и тяжелая мышечная дисфункция [6, 7, 8] (рис. 1).

Транскрипционный ядерный фактор NF-κB и основы противовоспалительной терапии при МДД

Транскрипционный ядерный фактор NF-κB играет ведущую роль в патогенезе многих заболеваний, сопровождающихся хроническими воспалительными процессами (МДД, рассеянный склероз, неспеци-

фический язвенный колит, атеросклероз, ревматоидный артрит и др.). [8]. Он экспрессируется во всех органах и тканях, участвуя в регуляции клеточного выживания, апоптоза, роста и дифференцировки. Сигнальный путь NF-κB регулирует как физиологические (дифференцировка, рост и обмен веществ), так и патологические (кахексия, атрофия и дистрофия) аспекты биологии скелетных мышц [9]. Он влияет на врожденные и адаптивные иммунные функции и служит основным медиатором воспалительного ответа (рис. 1) [10].

На *mdx*-модели мышей с МДД активация NF-κB в скелетных мышцах была продемонстрирована еще до наступления их дистрофического повреждения [12]. Ингибирование процессов окислительного стресса, перекисного окисления липидов и активации NF-κB у *mdx*-мышей значительно улучшало функциональные, морфологические и биохимические параметры животных [10, 13, 14]. Активация NF-κB в скелетных мышцах у больных МДД происходит с младенчества независимо от вида мутации [15]. Последствия этой активации представлены на рис. 2.

NF-κB в клетках функционирует преимущественно как гетеродимер p65 и p50, в котором p65 содержит домен трансаактивации, а p50 участвует в распознавании NF-κB специфичных элементов ДНК [16]. Активация NF-κB приводит к транслокации транскрипционного фактора p50/p65 в ядро, с последующей регуляцией экспрессии генов, участвующих

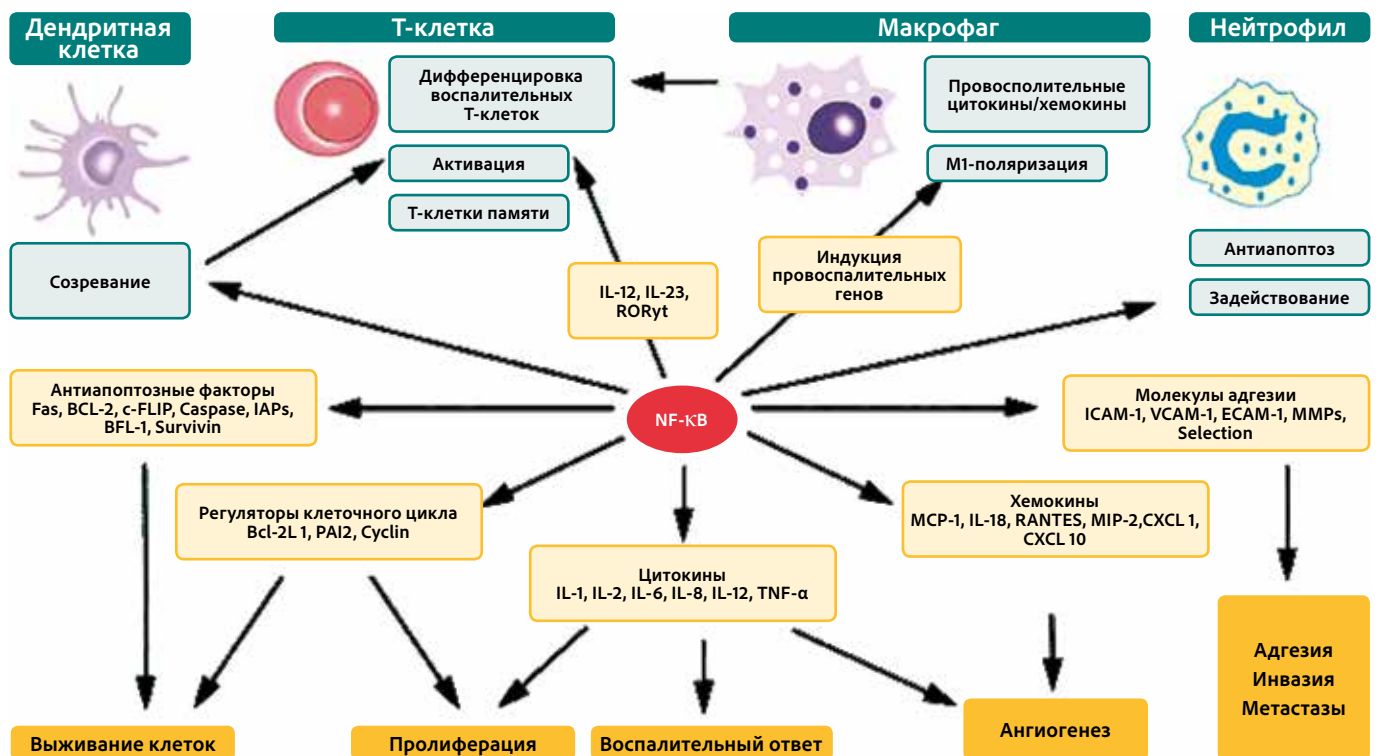


Рис. 2. Гены-мишени NF-κB, вовлеченные в формирование и развитие воспалительного процесса. NF-κB является индуцибельным транскрипционным фактором. После активации он, в свою очередь, активирует транскрипцию ряда генов и таким образом регулирует воспаление. NF-κB вызывает воспаление не только напрямую, увеличивая синтез воспалительных цитокинов, хемокинов и адгезинов, но также регулируя клеточную пролиферацию, апоптоз, морфогенез и дифференцировку [8].

в воспалении (TNF α и IL-1 β), внеклеточного матрикса (MMP9), обеспечивающего гомеостаз мышечного белка (Murf1), регенерации мышц (MyoD) [17]. Так как хроническая активация NF- κ B – ключевой фактор воспаления и дегенерации мышц при МДД [15], у пациентов постоянно повышена активность NF- κ B в иммунных клетках и мышечных волокнах, особенно в скелетных мышцах при их механическом напряжении [13]. Этим частично объясняется непропорциональная мышечная дегенерация и фиброз при МДД (больше в мышцах задних поверхностей ног) [18, 19], хотя недостаток дистрофина имеется в каждой мышце. Напротив, бедренные и экстраокулярные мышцы относительно сохранены, так как механическая нагрузка и активация NF- κ B в них, по-видимому, меньше [18, 19].

У пациентов с МДД и животных с моделью МДД поражаются скелетная, сердечная и дыхательная мускулатура, что приводит к двигательным и респираторным нарушениям, развитию кардиомиопатии. Кардиомиопатия часто сопровождается аритмией, одной из причин которой, как показывают исследования на животных, является нарушение обмена кальция в кардиомиоцитах [20, 21] в результате патологического действия NF- κ B, влияющего на экспрессию генов, регулирующих обмен кальция и сердечную функцию [9].

Необходимый уровень ингибирования NF- κ B, при котором будет наблюдаться клинический эффект у пациентов с МДД, в настоящее время неизвестен. У mdx-мышей блокирование одной аллели субъединицы p65 NF- κ B (то есть уменьшение количества NF- κ B на 50%) значительно снижало выраженность патологического процесса. Данный факт свидетельствует о том, что даже частичное ингибирование NF- κ B может быть клинически значимым для улучшения состояния и функционирования мышц [22].

Эти результаты легли в основу разработки патогенетической противовоспалительной терапии МДД. Разработка линейки лекарственных препаратов данной группы в настоящее время подходит к завершающей стадии клинических исследований. На данном этапе особую значимость приобретает учет возрастной динамики экспрессии NF- κ B как мишени для терапии у пациентов МДД.

Исследования показали, что у детей с МДД наибольший процент некроза мышечной ткани выявляется в течение первых 4 лет жизни со статистически значимой отрицательной корреляцией с возрастом. Число положительных NF- κ B-волокон и ДНК-связывающей активности NF- κ B являются высокими в течение первых 2 лет жизни и также статистически значимо снижаются с возрастом [5]. Учитывая, что активность NF- κ B повышена уже у новорожденных, максимальна в первые годы жизни, а к 10 годам почти не выявляется [15], терапия ингибиторами NF- κ B наиболее перспективна в самом раннем возрасте сразу после постановки диагноза.

Глюкокортикоиды

В настоящее время глюкокортикоиды (преднизон, дефлазакорт) являются единственной рекомендованной фармакотерапией для пациентов с МДД [2]. Терапевтический эффект глюкокортикоидов связывают с их противовоспалительным действием за счет инактивации NF- κ B в цитоплазме клеток путем взаимодействия с ядерными рецепторами, с последующим увеличением экспрессии IkB α [23, 24]. Показано, что внутривенное введение гидрокортизона здоровому человеку увеличивает уровень IkB α и уменьшает транслокацию NF- κ B в ядра периферических моноцитов и связывание с ДНК [25]. К сожалению, длительный прием рекомендованных глюкокортикоидов, наряду с противовоспалительным действием вызывает развитие серьезных побочных эффектов со стороны различных органов и систем (замедление роста, задержка полового развития, ожирение, изменения в поведении, гипертензия, гипергликемия, остеопороз, переломы, подавление функций надпочечников, катаракта и др.) [26]. Кроме того, сами глюкокортикоиды индуцируют атрофию мышц путем активации экспрессии гена Murf1, задействованного в протеасомной деградации белков скелетных мышц, а также путем ингибирования экспрессии гена MyoD, необходимого для регенерации и формирования скелетных мышц. Это приводит к развитию хронической миопатии, трудно отличимой от исходной мышечной дистрофии [17].

При назначении глюкокортикоидной терапии приходится также учитывать возможность вариабельности клинического ответа и разной переносимости препаратов больными [27], в основе чего лежит генетический полиморфизм, влияющий на эффективность лечения и степень развития побочных эффектов. Выявлено, что в регуляции чувствительности к глюкокортикоидам у некоторых пациентов с МДД задействован полиморфизм внутриклеточного глюкокортикоидного рецептора (GRL) с вовлечением аминокислоты в позиции 363 (N363) [28, 29].

Побочные эффекты рекомендованных к применению глюкокортикоидов приводят к отказу от их назначения или прекращению их использования примерно у половины пациентов с МДД в США и Европе [30, 31]. Разработка новых глюкокортикоидов ориентирована на снижение их побочных эффектов. Heier [32] с соавторами предложили новый пероральный глюкокортикоидный препарат, VBP15 (Ваморолон), Δ 9,11-модификацию преднизона, что сохраняет возможность его связывания с глюкокортикоидными рецепторами, но препятствует их димеризации, обеспечивая таким образом выраженные противовоспалительные свойства (ингибирование NF- κ B) и большую безопасность в сравнении с преднизоном и дефлазакортом. Авторы показали, что VBP15, в отличие от преднизона и дефлазакорта, имеет свойства антагониста минералокортикоидных рецепторов, как эплеренон (используется в кардиотерапии МДД) [33, 34] (рис. 3).

	Тип действия	Преднизолон	Дефлазакорт	Ваморолон	Эплеренон
GR-зависимые	NF- κ B	Противовоспалительный	Противовоспалительный	Противовоспалительный	Неактивный/слабый
	GRE	Активация	Активация	Неактивный/слабый	Неактивный/слабый
MR-прямые	MRE	Активация	Неактивный/слабый	Антагонист	Антагонист

Рис. 3. Сводные данные о профилях активности исследуемых препаратов в отношении их воздействия на NF- κ B (ядерный фактор- κ B), GRE (эффекты, опосредуемые через глюкокортикоидные рецепторы) и MRE (эффекты, опосредуемые через минералокортикоидные рецепторы) [33, 34].
Лекарственный эффект в сравнении с преднизолоном: – положительный; – отрицательный.

В исследованиях *in vitro* на мышинной модели МДД VBP15 защищал и стимулировал репарацию клеток скелетных мышц, а также ослаблял патологический фенотип заболевания [32]. В дополнение к ингибированию NF- κ B он стабилизировал клеточные мембраны в противоположность дестабилизирующему действию преднизолона [32, 35].

VBP15 в настоящее время находится в третьей стадии клинических исследований, он продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость даже в высоких дозах. Выявлено, что побочные эффекты (резистентность к инсулину, костная резорбция, супрессия надпочечников) развиваются реже и менее выражены, чем у других глюкокортикоидов. Противовоспалительный эффект и стабилизация плазматических мембран клинически проявлялись дозозависимым снижением активности сывороточной креатинкиназы.

Если VBP15 как новое химическое соединение с расширенным профилем терапевтических и сниженным профилем побочных эффектов подтвердит результаты предыдущих клинических и доклинических исследований, лечение больных МДД можно будет начинать на более ранних, чем в настоящее время, стадиях болезни. Возможно, даже с рождения. Это лечение будет иметь не паллиативный, а патогенетический характер с возможностью изменения траектории заболевания и качества жизни больных. Подтвержденная эффективность и безопасность

VBP15 может послужить серьезным основанием для изменения диагностики и прогноза заболевания, а также внедрения неонатального скрининга мальчиков на наличие МДД.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и их химические модификации

В качестве еще одного лекарственного препарата, изменяющего течение МДД, предлагается другой ингибитор NF- κ B – бифункциональная молекула, в которой ковалентно связаны салициловая кислота и докозагексаеновая кислота (конъюгат). Препарат замедляет прогрессирование МДД, предлагается разработчиками в качестве монотерапии (для перорального применения) или в комбинации с генотерапией и клеточной терапией. Конъюгат ингибирует активированный NF- κ B при внутриклеточном расщеплении молекулы до биоактивных компонентов [14, 15, 36, 37].

В доклинических исследованиях ранее было показано, что салициловая кислота предотвращает опосредованную NF- κ B атрофию мышц и уменьшает катаболизм белка в мышцах [38, 39, 40]. Однако ее токсичность в дозах, необходимых для ингибирования NF- κ B, исключала возможность клинического использования для этой цели как монопрепарата [41].

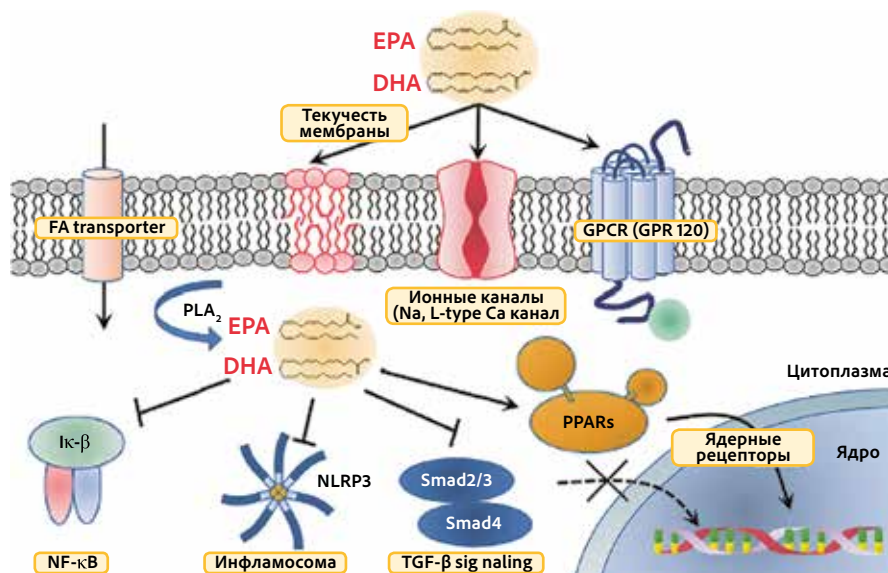


Рис. 4. Предполагаемый молекулярный механизм защиты сердечной мышечной ткани омега-3-ПНЖК [42], которые модулируют свойства клеточной мембраны при их включении в фосфолипидный бислой и контролируют мембранные ионные каналы. Кроме того, омега-3-ПНЖК оказывают противовоспалительный и противифиброзный эффекты, меняя трансдукцию сигнальных путей NF- κ B, NLRP3 инфламмосомы, PPARa/g, GPR120 и TGF- β .

EPA – эйкозапентаеновая кислота;
DHA – докозагексаеновая кислота;
NF- κ B – ядерный фактор- κ B;
NLRP3 – семейство NOD-подобных рецепторов с пуриновым доменом 3;
PPARa/g – рецептор, активируемый увеличением пероксидом a/g;
GPR120 – G-рецептор, связанный с белком 120;
TGF- β – трансформирующий фактор роста- β .

Кардиопротекторные свойства второго компонента конъюгата – омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), таких как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, известны давно. Результаты крупномасштабных рандомизированных клинических исследований показали, что диетическое потребление омега-3-ПНЖК улучшает прогноз пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Механизмы, лежащие в основе кардиопротекторного действия омега-3-ПНЖК до конца неизвестны, но клинический эффект доказан (рис. 4) [42].

Установлено, что омега-3-ПНЖК включаются в фосфолипидный бислой клеточных мембран, влияют на их текучесть, формирование липидных микродоменов и трансмембранную передачу сигналов. Они также модулируют функции мембранных ионных каналов, таких как каналы Na^+ и Ca^{2+} L-типа, предотвращая фатальные аритмии. Омега-3-ПНЖК препятствуют превращению арахидоновой кислоты в провоспалительные эйкозаноиды. Кроме того, ряд ферментативно окисленных метаболитов, полученных из омега-3-ПНЖК, идентифицированы как противовоспалительные ингибиторы NF- κ B и TGF- β , способные потенцировать благоприятные эффекты самих омега-3-ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [42].

По данным разработчиков, бифункциональная молекула демонстрирует большую эффективность, чем его отдельные компоненты, предположительно из-за одновременной внутриклеточной доставки салицилата и докозагексаеновой кислоты [36] (рис. 5) [36].

На МДД-модели золотистых ретриверов показано, что бифункциональная молекула существенно снижала p65-зависимые воспалительные реакции NF- κ B и активность провоспалительных генов,

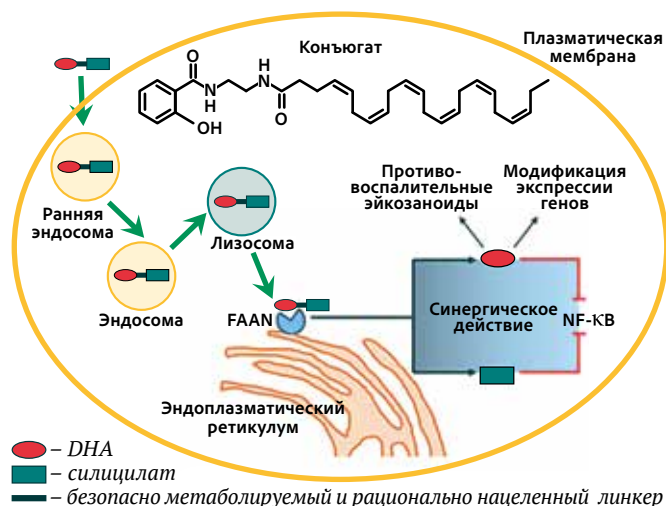


Рис. 5. Синергичность действия компонентов бифункциональной молекулы [36].

DHA – докозагексаеновая кислота;

NF- κ B – ядерный фактор- κ B;

FAAH – гидролаза амидов жирных кислот – ГАЖК.

модулируемых p65 [43]. Длительное применение конъюгата меняло течение заболевания: происходило снижение усталости скелетных мышц после повторных сокращений и увеличение массы скелетной мускулатуры [43]. В другом доклиническом исследовании отмечено уменьшение воспаления и фиброза, что сопровождалось усилением выносливости животных к физическим нагрузкам, улучшением функционирования диафрагмы, снижением фиброза сердечной мышцы [42, 44].

По результатам второй фазы клинических исследований у мальчиков с МДД в возрасте 4–7 лет без стероидной терапии, течение болезни, биохимические показатели крови и функциональные тесты у принимавших конъюгат отличались от контроля и от возрастных стандартов заболевания. Отмечено статистически значимое уменьшение уровня мышечных ферментов-маркеров МДД (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, С-реактивного белка); существенное улучшение состояния мышц нижних конечностей – по данным МРТ [15, 36]. В ходе клинических исследований снижалась тахикардия как проявление сердечной недостаточности до нормальных возрастных значений. Серьезных побочных эффектов не отмечено [15, 42].

Конъюгат также позиционируется разработчиками в качестве патогенетической противовоспалительной терапии больных МДД вне зависимости от подлежащей генетической мутации. При подтверждении эффективности в клинических исследованиях третьей фазы он может использоваться сразу после постановки диагноза, потенцируя эффективность генотерапии, где успешность применения ряда генных препаратов зависит от выраженности воспаления в мышцах [44]. В настоящее время идет третья фаза клинических исследований.

Биологически активные соединения лекарственных растений

Бибиклический дитерпеноидный лактон является основным компонентом растения *Andrographis paniculata*, произрастающего в Юго-Восточной Азии, и используется в официальной китайской и индийской аюрведической медицине на протяжении многих лет. Традиционно он применяется для лечения ряда инфекционных заболеваний с минимальными побочными эффектами или без них. Отмечается его высокая эффективность в регулировании иммунного ответа, противовоспалительные свойства. Он эффективно подавляет развитие фиброза при хронических заболеваниях печени и почек [16, 45]. Механизм его действия реализуется путем ковалентного связывания с остатком цистеина субъединицы p50 NF- κ B, в результате чего блокируется связывание NF- κ B с белками клеточного ядра [16].

Лечение мышей *mdx*-модели МДД данным растительным препаратом уменьшало количество внутриядерного NF-κB, снижало его активность в скелетных мышцах, уменьшало аккумуляцию фиброзных белков, увеличивало силу и выносливость животных, существенно повышало эффективность клеточной терапии [45]. Сравнение эффективности трехмесячной терапии преднизолоном с терапией данным растительным препаратом у *mdx*-мышей показало одинаковое улучшение гистологических показателей в виде уменьшения содержания коллагена в мышечных волокнах [45]. Результаты доклинических исследований этого растительного препарата показали его терапевтический эффект при МДД. Если дальнейшие клинические исследования подтвердят его эффективность, данный препарат сможет расширить линейку применяемых противовоспалительных и противофиброзных препаратов для терапии МДД.

Выводы

Изучение молекулярно-генетических механизмов развития МДД улучшило не только понимание процессов, лежащих в развитии данного заболевания, но и дало толчок к поиску терапевтических мишеней и разработке различных стратегий его лечения. Патогенетическая противовоспалительная терапия мышечной дистрофии Дюшенна ингибиторами NF-κB обещает быть эффективной в качестве моно- и комбинированной терапии при многочисленных патофизиологических последствиях нарушения синтеза дистрофина в мышечных клетках. Ожидается, что данная группа препаратов сможет использоваться всеми пациентами с МДД независимо от типа генетической мутации с минимумом или отсутствием побочных эффектов. Химически модифицированные глюкокортикоиды и омега-3-ПНЖК демонстрируют в клинических испытаниях многообещающие результаты. Перспектива появления линейки эффективных и безопасных противовоспалительных лекарств в горизонте 3–5 лет – реальное основание для пересмотра диагностики заболевания и введения неонатального скрининга, возможности раннего начала терапии. Это позволяет надеяться на то, что в ближайшем будущем улучшится качество и прогноз жизни больных с МДД.

Литература:

1. Ryder S., Leadley R. M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., Jain M., Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12:79–100.
2. Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M., Apkon S. D., Blackwell A., Brumbaugh D., Case L. E., Clemens P. R., Hadjiyannakis S., Pandya S., Street N., Tomezska J., Wagner K. R., Ward L. M., Weber D. R. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. 2018. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (3):251–267. doi: 10.1016/S1474–4422 (18)30024–3. Epub 2018 Feb. Получено из <http://dx.doi.org/10.1016/>.
3. Blake D. J., Weir A., Newey S. E., Davies K. E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol. Rev.* 2002; 82:291–329.
4. Allen D. G., Whitehead N. P., Froehner S. C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol. Rev.* 2016; 96:253–305.
5. Messina S., Vita G. L., Aguenouz M., Sframeli M., Romeo S., Rodolico C., Vita G. Activation of NF-kappa B pathway in Duchenne muscular dystrophy: relation to age. *Acta Myol.* 2011; 30:16–23.
6. Miyatake S., Shimizu-Motohashi Y., Takeda S., Aoki Y. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug Design, Development and Therapy.* 2016; 10:2745–2758.
7. Simon G. and Davies K. E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Pharmacology.* 2017; 34:36–48. www.sciencedirect.com.
8. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.* 2017; 2: 17023–17032. Получено из www.nature.com/sigtrans: doi:10.1038/sigtrans.
9. Peterson J. M., Bakkar N., Guttridge D. C. NF-kappaB signaling in skeletal muscle health and disease. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2011; 96:85–119.
10. Messina S., Altavilla D., Aguenouz M., Seminara P., Minutoli L., Monici M. C., Bitto A., Mazzeo A., Marini H., Squadrito F., Vita G. Lipid peroxidation inhibition blunts nuclear factor-kappaB activation, reduces skeletal muscle degeneration, and enhances muscle function in *mdx* mice. *Am. J. Pathol.* 2006; 168:918–926.
11. Nichols A. Edasalonexent, an NF-κB Inhibitor In Development as a Potential Disease-Modifying Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle Conference. New Orleans, June.25.2018. Catabasis Pharmaceuticals.* Получено из <https://www.catabasis.com/Discovery%20and%20Development%20of%20Edasalonexent.pdf>.
12. Kumar A., Boriek A. M. Mechanical stress activates the nuclear factor-kappaB pathway in skeletal muscle fibers: a possible role in Duchenne muscular dystrophy. *FASEB J.* 2003; 17 (3):386–396.
13. Messina S., Bitto A., Aguenouz M., Minutoli L., Monici M. C., Altavilla D., Squadrito F., Vita G. Nuclear factor kappa-B blockade reduces skeletal muscle degeneration and enhances muscle function in *Mdx* mice. *Exp. Neurol.* 2006; 198:234–241.
14. Messina S., Bitto A., Aguenouz M., Mazzeo A. Flavocoxid counteracts muscle necrosis and improves functional properties in *mdx* mice: a comparison study with methylprednisolone. *Exp. Neurol.* 2009; 220:349–358.
15. Donovan J., Zimmer M., Offman E., Grant T., Jirousek M. R. Q. A Novel NF-κB Inhibitor, Edasalonexent (CAT-1004), in Development as a Disease-Modifying Treatment for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Adult Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2017; 57 (5):627–639.
16. Xia Y. F., Ye B. Q., Li Y. D., Wang J. G., He X. J., Lin X., Yao X., Ma D., Slungaard A., Hebbel R. P., Key N. S., Geng J. G. Andrographolide attenuates inflammation by inhibition of NF-kappa B activation through covalent modification of reduced cysteine 62 of p50. *J. Immunol.* 2004; 173:4207–4217.
17. Hanaoka B. Y., Peterson C. A., Horbinski C., Crofford L. J. Implications of glucocorticoid therapy in idiopathic inflammatory myopathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (8):448–457.

18. Porter J. D., Merriam A. P., Leahy P., Gong B., Khanna S. Dissection of temporal gene expression signatures of affected and spared muscle groups in dystrophin-deficient (mdx) mice. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (15):1813–1821.
19. Hu X., Blemker S. Musculoskeletal simulation can help explain selective muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2015; 52:174–182.
20. Burr A. R., Molkentin J. D. Genetic evidence in the mouse solidifies the calcium hypothesis of myofiber death in muscular dystrophy. *Cell Death Differ.* 2015; 22:1402–1412.
21. Finsterer J., Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11:168–179.
22. Acharyya S., Villalta S. A., Bakkar N., Bupha-Intr T., Janssen P. M., Carathers M., Li Z. W., Beg A. A., Ghosh S., Sahenk Z., Weinstein M., Gardner K. L., Rafael-Fortney J. A., Karin M., Tidball J. G., Baldwin A. S., Guttridge D. C. Interplay of IKK/NFkappaB signaling in macrophages and myofibers promotes muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4):889–901.
23. de Boer W. I., Alagappan V. K., Sharma H. S. Molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: potential targets for therapy. *Cell Biochem. Biophys.* 2007; 47 (1):131–148.
24. Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res.* 2002; 4 (3):146–150.
25. D'Acquisto F., May M. J., Ghosh S. Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B): An Emerging Theme in Anti-Inflammatory Therapies. *Mol. Intervent.* 2002; 2 (1):22–35.
26. Ma J., McMillan H. J., Karaguzel G., Goodin C., Wasson J., Matzinger M. A., DesClouds P., Cram D., Page M., Konji V. N., Lentle B., Ward L. M. The time and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2017; 28:597–608.
27. Huizenga N. A., Koper J. W., de Lange P., Pols H. A., Stolk R. P., Burger H., Grobbee D. E., Brinkmann A. O., De Jong F. H., Lamberts S. W. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increase sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:144–151.
28. Bonifati D. M., Witchel S. F., Ermani M., Hoffman E. P., Angelini C., Pegoraro E. The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77:1177–1179.
29. De Bosscher K., Beck I. M., Haegeman G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? *Brain Behav. Immun.* 2010; 7:1035–1042.
30. Vry J., Gramsch K., Rodger S., Thompson R., Steffensen B. F., Rahbek J., Doerken S., A. Tassoni, Beytía M. L., Guergueltcheva V., Chamova T., Tourneir I., KosteraPruszczyk A., Kaminska A., Lusakowska A., Mrazova L., Pavlovskaya L., Strenkova J., Vondráček P., Garami M., Karcagi V., Herczegfalvi A., Bushby K., Lochmüller H., Kirschner J. European cross-sectional survey of current care practices for duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. *J. Neuromuscul. Dis.* 2016; 3 (4):517–527.
31. Griggs R. C., Miller J. P., Greenberg C. R., Fehlings D. L., Pestronk A., Mendell J. R., R. T. Moxley 3rd, King W., Kissel J. T., Kwik V., Vanasse M., Florence J. M., Pandya S., J. S. Dubow, Meyer J. M. Efficacy and safety of deflazacort vs. Prednisone and placebo for duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2016; 87 (20):2123–2131.
32. Heier C. R., Damsker J. M., Yu Q., Dillingham B. C., Huynh T., van der Meulen J. H., Sali A., Miller, B. K., Phadke A., Scheffer L. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5:1569–1585.
33. Heier C. R., Yu Q., Fiorillo A. A., Tully C. B., Tucker A., Mazala D. A., Uaesoontrachoon K., Srinivassane S., Damsker J. M., Hoffman E. P., Nagaraju K., Spurney C. F. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. <https://doi.org/10.26508/lsa.201800186> V. 2 (1) e201800186.
34. Hoffman E. Vamorolone: clinical stage first dissociative steroidal anti-inflammatory. 2018. https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/07/ACC18_02_200_Reveragen.pdf.
35. Sreetama S. C., Chandra G., Van der Meulen J. H., Ahmad M. M., Suzuki P., Bhuvanendran S., Nagaraju K., Hoffman E. P., Jaiswal J. K. Membrane stabilization by modified steroid offers a potential therapy for muscular dystrophy due to dysferlin deficit. *Mol. Ther.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.07.021> pii: S1525–0016 (18) 30368-X. [Epub ahead of print] PMID: 30166241.
36. Liu H., Ting A., Lee D., Zimmer M., Wachtel D., Dagher R., Mancini M., Donovan J., Liu F., Greene R., Keehn R., Cardinal K., Luo G., Erratico C.-A., Fonsi M., and Nichols A. In vitro and in vivo metabolite profiling and identification of edasalonexent (CAT-1004), a bioconjugate of salicylic acid (SA) and docosahexaenoic acid (DHA) using SMART linker technology. https://www.catabasis.com/NEDMDG%20%20IQ%20DMLG%20poster_Printing.pdf
37. Finkel R., Vandenborne K., Sweeney H. L., Finanger E., Tennekoon G., Shieh P., Willcocks R., Forbes S. C., William T. Triplett, Yum S., Mancini M., Fretzen A., Bista P., Nichols A., Donovan J. MoveDMD®. Positive Effects of Edasalonexent, an NF- κ B Inhibitor, in 4 to 7-Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Phase 2 Study with an Open-Label Extension. Presented at Action Duchenne International Conference. 2017; November 10–12, | Birmingham UK. https://www.catabasis.com/2018WMS_OLEposter_FINAL2.pdf.
38. Yin M. J., Yamamoto Y., Gaynor R. B. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I (kappa)B kinase-beta. *Nature.* 1998; 396 (6706):77–80.
39. Kopp E., Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science.* 1994; 265 (5174):956–959.
40. Cai D., Frantz J. D., Tawa N. E. Jr., Melendez P. A., Oh B. C., Lidov H. G., Hasselgren P. O., Frontera W. R., Lee J., Glass D. J., Shoelson S. E. IKKbeta/NFkappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119 (2):285–298.
41. Rainsford K. Side effects and toxicology of the salicylates. In: Rainsford K, Ed. *Aspirin and related drugs*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004; 367–554.
42. Endo J., Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal Cardiology.* 2016; 67:22–27.
43. Hammers D. W., Sleeper M. M., Forbes S. C., Coker C. C., Jirousek M. R., Zimmer M., Walter G. A., Sweeney H. L. Disease modifying effects of orally bioavailable NF- κ B inhibitors in dystrophindeficient muscle. *JCI Insight.* 2016; 1:21. doi:10.1172/jci.insight.90341.
44. Fiorillo A. A., Tully C. B., Damsker J. M., Nagaraju K., Hoffman E. P., Heier C. R. Muscle miRNAome shows suppression of chronic inflammatory miRNAs with both prednisone and vamorolone. *Physiol. Genomics.* 2018; 50 (9):735–745. doi: 10.1152/physiolgenomics.00134.2017.
45. Cabrera D., Gutiérrez J., Cabello-Verrugio C., Gabriela Morales M., Mezzano S., Fadic R., Casar J. C., Hancke J. L., Brandan E. Andrographolide attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice and increases efficiency of cell therapy by reducing fibrosis. *Skeletal Muscle* 2014; 4 (6): 15. <http://www.skeletalmusclejournal.com/content/4/1/6>.

Домашняя респираторная поддержка пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в Санкт-Петербурге.

Опыт организации помощи в 2000–2019 гг.

Бузанов Д. В.

СЗГМУ им. И. И. Мечникова, выездная патронажная служба ГБ № 28, г. Санкт-Петербург

Бузанов Дмитрий Владимирович – ассистент кафедры скорой медицинской помощи СЗГМУ им. И. И. Мечникова, врач анестезиолог-реаниматолог выездной патронажной службы ГБ № 28, врач респираторной поддержки службы помощи пациентам с БАС, ГАООРДИ, Санкт-Петербург. Адрес: Россия, 190100 г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д.3. Телефон: 8-812-314-35-65, электронный адрес: Dima.buzanov@mail.ru

Аннотация

В статье представлен краткий обзор данных литературы о применении респираторной поддержки на дому в рамках комплексной паллиативной помощи взрослым пациентам с БАС и другими нейромышечными заболеваниями. Приведены результаты международного и собственного опыта (за период 2000–2019 гг.) эффективного применения различных режимов домашней респираторной поддержки для неизлечимо больных пациентов. Обозначены основные этапы организации и методики проведения респираторной поддержки на дому, а также ключевые участники данного процесса в свете последних руководящих документов и утвержденных методических рекомендаций по длительной ИВЛ в домашних условиях. Систематизированы основные показания к проведению ИВЛ в домашних условиях у паллиативных нейромышечных пациентов. Аргументирована экономическая целесообразность проведения домашней ИВЛ в рамках расширения медицинской помощи паллиативным пациентам.

Ключевые слова: искусственная вентиляция, боковой амиотрофический склероз, паллиативная медицинская помощь, выездная патронажная служба, респираторная поддержка, домашние условия.

Abstract

The article presents a brief review of the literature on the use of non-invasive/invasive mechanical ventilation at home as a part of a set of palliative medical care for ALS and other neuromuscular patients. It provides the results of the international and home experience of the effective use of these respiratory support modes in S-Petersburg during 2000–2019 years. The data of use mechanical ventilation at home for terminally ill ALS patients who need palliative care in Saint-Petersburg are outlined. The main stages of organization home mechanical ventilation and key participants of this process are identified according to recent domestic recommendation. The main indications for non-invasive/ invasive mechanical ventilation are systematised and there are arguments made in favour of the economic viability of respiratory support at home in providing palliative medical care for ALS patients.

Keywords: non-invasive/invasive mechanical ventilation, ALS, neuromuscular diseases, palliative care, mobile nursing service, palliative care unit, respiratory support at home.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на дому – дорогостоящее медицинское вмешательство, связанное с высокой ответственностью врачей и лиц, оказывающих уход, и осознанным риском. Однако данный риск оправдан в связи с многочисленными доказанными преимуществами перевода пациентов из реанимационного отделения в домашние условия:

- 1) стабильное повышение качества жизни пациентов и членов их семей;
- 2) возможность поддерживать комфорт и привычный жизненный стиль всей семьи, включая трудовую занятость, образование и др.;
- 3) более адекватная адаптация семьи к смерти тяжелобольного родственника;
- 4) снижение экономической нагрузки на систему здравоохранения [6, 7, 8, 9].

Данная медицинская технология успешно применяется в мире на протяжении более чем 30 лет среди инкурабельных пациентов, в том числе с нервно-мышечной патологией (наиболее часто – при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [8, 9].

Средняя распространенность данной услуги в Европе среди взрослых – 6,6 на 100 тыс. населения [6, 7].

Экономическая целесообразность домашней ИВЛ неоднократно подчеркивалась.

Отечественными экспертами в 2015 году подсчитано, что пребывание паллиативного пациента дома на ИВЛ обходится в среднем в 5 тыс. рублей в сутки, а его пребывание в отделении реанимации стационара стоит почти в 6 раз дороже [5, 6].

Однако практический опыт использования данной медицинской технологии до недавнего времени все еще остается довольно ограниченным. Точной информации о том, сколько людей в России нуждается в длительной домашней ИВЛ, нет. Исходя из общеевропейских потребностей, в России в ИВЛ на дому может нуждаться около 9,7 тыс. человек [5, 6]. По очень приблизительным данным Минздрава, в 2015 году на домашней ИВЛ находилось около 100 взрослых пациентов с нейромышечными заболеваниями. При этом техническое обеспечение паллиативных пациентов (дыхательные аппараты,

расходные материалы, средства по уходу и т. п.) до недавнего времени предоставлялись только благотворительными организациями или приобретались родственниками. А патронаж и динамическое наблюдение их осуществлялись исключительно волонтерами и врачами-энтузиастами. Даже сейчас в существующие хосписы и отделения паллиативной помощи нейромышечных пациентов на респираторной поддержке не принимают.

Один из первых опытов ведения пациента на домашней ИВЛ

В Санкт-Петербурге в начале 2000-х годов на домашней ИВЛ находились единичные пациенты с нейромышечной патологией (преимущественно с БАС).

Автору этих строк довелось проводить одну из первых в России многолетнюю домашнюю респираторную поддержку 33-летнему пациенту с БАС, известному врачу и переводчику, выпускнику знаменитой Военно-медицинской академии Олегу Алексеевичу Шульге. С июля 2000 года и до последнего дня жизни пациента (до октября 2007 года) инвазивная ИВЛ осуществлялась исключительно силами энтузиастов и благотворителей с помощью отечественного портативного аппарата «Фаза-21» (УПЗ, г. Екатеринбург).

Постоянный уход за домашним пациентом осуществляли его родители. Следует особо подчеркнуть, что до последнего дня жизни пациент активно интеллектуально работал с помощью ассистентов за компьютером над переводами медицинской литературы. За время болезни им переведено с английского языка и издано 5 книг по различным областям медицины. Благодаря двум аппаратам «Фаза-21» (основному и резервному) нам удалось организовать для «необычного» пациента определенные мобильные возможности. С помощью ассистентов он смог даже совершать дальние поездки на автомобиле и поезде.

Активная жизненная позиция и невероятная сила духа этого не сломленного тяжелой болезнью Человека позволили ему не только достичь высокого профессионального признания в качестве талантливого переводчика медицинской литературы, тем самым обеспечив достаточный уровень материального благосостояния для своей семьи, но и стать живым жизнеутверждающим примером для многих коллег и паллиативных пациентов в Санкт-Петербурге и за его пределами. Решение о своем переезде из реанимационного отделения ГМПБ № 2 домой на ИВЛ, на которой он находился после клинической смерти и успешной сердечно-легочной реанимации (в октябре 1999 года) в течение 9 месяцев, было принято им самим совместно с родителями. За время нахождения пациента в стационаре родители в совершенстве овладели всеми необходимыми навыками по уходу за респираторзависимым пациентом.

Врачебный патронаж первое время осуществлялся раз в неделю и по мере необходимости – для решения срочных проблем. За все время нахождения

пациента на домашней ИВЛ на дому (а это 7 лет, 3 месяца и 14 дней) потребовалась только одна госпитализация по поводу пневмонии. Этот пример самой длительной успешной домашней ИВЛ у пациента с БАС в России в начале 2000-х годов как нельзя лучше продемонстрировал не только возможности полноценного домашнего существования пациента на ИВЛ и все ее этапы, но и почти в точности предвосхитил рекомендуемую сейчас методику организации проведения домашней респираторной поддержки паллиативным нейромышечным пациентам.

Именно благодаря опыту этой домашней вентиляции дорабатывался и усовершенствовался ставший впоследствии широко распространенным первый портативный отечественный респиратор, пригодный не только для экстренных служб и Вооруженных сил, но и для длительной домашней ИВЛ. В 2000-е годы нескольким пациентам с БАС в Санкт-Петербурге проводилась домашняя ИВЛ именно с помощью аппарата «Фаза-21».

Лишь в 2016 году в России были разработаны и утверждены методические рекомендации «Длительная ИВЛ в домашних условиях». Большое значение в их разработке имел опыт Германии, где в 2010 году Немецким респираторным обществом (DGP) была впервые опубликована «Национальная директива Германии по лечению хронической дыхательной недостаточности с помощью инвазивной и неинвазивной вентиляции легких». В 2017 году, с учетом продолжающегося развития технологий и новых научных открытий, в Германии опубликована обновленная директива, которая создавалась Немецким междисциплинарным обществом домашней ИВЛ (DIGAB), причем в процесс уже были включены общества и ассоциации, непосредственно вовлеченные в уход за пациентами, получающими ИВЛ на дому, а также ассоциации, ответственные за принятие решений о расходах в системе здравоохранения, и пациентские организации [7].

Основные этапы организации домашней ИВЛ

Действующие отечественные рекомендации выделяют следующие основные этапы организации домашней ИВЛ.

1. Выявление пациентов, которым показана ИВЛ на дому.
2. Оценка условий и возможностей перевода паллиативного респираторзависимого пациента домой.
3. Информированное добровольное согласие пациента и его законного представителя.
4. Подготовка к переводу домой.
5. Перевод домой.
6. Наблюдение и патронаж пациента на дому.

В рекомендациях подробно перечислены участники процесса обеспечения ИВЛ на дому. Ключевую роль играют родственники пациента и лица, которые будут осуществлять постоянный уход за пациентом на дому. Ведущая роль в осуществлении патронажа

респираторзависимого пациента на дому отводится выездной патронажной службе медицинской организации, оказывающей паллиативную помощь, в составе которой должны быть врач анестезиолог-реаниматолог и патронажные медицинские сестры, прошедшие специальную подготовку [6].

Паллиативная медицинская помощь (ПМП), активно формируемая в нашей стране, поможет разрешить многочисленные нормативно-правовые и организационные проблемы применения ИВЛ на дому [4].

Инвазивная и неинвазивная ИВЛ на дому

Значительное количество заболеваний, как врожденных, так и приобретенных, может осложняться хронической дыхательной недостаточностью. Зачастую единственный метод поддержания жизни в этих случаях – продолжительная респираторная поддержка, то есть поддержание функции внешнего дыхания аппаратным способом. Вентиляционная зависимость пациента обусловлена несоответствием между его вентиляционной способностью и потребностью. ИВЛ может быть определена как система жизнеобеспечения, предназначенная для замены или поддержки нормальной вентиляционной функции легких. Аппаратная поддержка дыхания необходима зависимому от вентиляции пациенту в целях дополнения или замещения его спонтанных вентиляционных усилий для достижения клинической стабильности либо для поддержания жизни [3, 6, 7, 8, 9].

Неинвазивная ИВЛ (НИВЛ) представляет собой технику поддержки или протезирования дыхания без эндотрахеального доступа. Смысл применения НИВЛ состоит в том, чтобы восстановить нарушенный газообмен, обеспечить энергией дыхательную мускулатуру и вместе с тем избежать повреждения эпителия дыхательных путей и других, связанных с длительной интубацией осложнений [1, 2, 6, 11]. Для домашней НИВЛ в основном используется вентиляция с положительным давлением через маску, различные методы масочного СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях), которые не обеспечивают вентиляцию, но создают положительное давление в дыхательных путях. Наибольшее распространение НИВЛ получила при проведении вспомогательной вентиляции легких, отличительная черта которой не подавление, а поддержка самостоятельного дыхания и повышение его эффективности [1, 2].

Длительная инвазивная ИВЛ (ИИВЛ) предполагает проведение вентиляции через трахеостомическую трубку, что позволяет, используя различные режимы вентиляции, обеспечивать искусственное дыхание [1, 2]. Пациент в проведении вентиляции может не участвовать. При этом он не нуждается в интенсивной терапии и стационарном мониторинге наблюдении и при соответствующих условиях может быть перемещен домой.

Основными факторами успеха данной медицинской технологии являются тщательный отбор больных – кандидатов на проведение искусствен-

ной вентиляции, структурные и функциональные особенности верхних дыхательных путей пациента и тщательный индивидуальный подбор вида ИВЛ в каждом конкретном случае.

Показания к проведению ИВЛ на дому

Пациент с хронической стабильной или медленно прогрессирующей дыхательной недостаточностью, о чем свидетельствует:

- ♦ парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) более 55 мм рт.ст.;
- ♦ сатурация кислорода в крови (SpO_2) менее 89% ночью, в течение более 5 минут (по данным ночной пульсоксиметрии или полисомнографии).

При этом должны быть соблюдены следующие условия: проводилась адекватная терапия причин дыхательной недостаточности; сопутствующая хроническая патология, не являющаяся причиной проведения ИВЛ – в стадии ремиссии; наличие необходимого материально-технического обеспечения; обеспечение безопасных условий пациенту в домашних условиях; достаточный для респираторной поддержки уровень медицинского обеспечения пациента по месту жительства, даже при его территориальной отдаленности от зоны обслуживания.

Показания к проведению ИИВЛ на дому

Наличие показаний к ИВЛ на дому и наличие одного и более из следующих факторов.

1. Выбор пациента в пользу ИИВЛ.
2. Наличие желания и добровольного согласия на ИИВЛ.
3. Отсутствие улучшения при неинвазивной вентиляции.
4. Невозможность использования маски (особенности строения черепа, непереносимость маски (клаустрофобия).

5. Невозможность отлучения от ИИВЛ, начатой в рамках оказания экстренной помощи.

6. Нежелание пациента менять вид ИВЛ, начатой в рамках оказания экстренной помощи.

7. Необходимость проведения НИВЛ более 16–18 часов в сутки [6, 7, 11].

В Санкт-Петербурге решение о применении НИВЛ у паллиативных пациентов с нейромышечными заболеваниями и с хронической дыхательной недостаточностью принимается врачебной комиссией Центра нейромышечных заболеваний ГМПБ № 2 с учетом жалоб пациента, его клинической картины (диспноэ, тахипноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, парадоксальные абдоминальные движения, неполноценный сон, утренние головные боли), контрольного обследования в виде полисомнографии или ночной пульсоксиметрии, контроля напряжения газов артериальной крови и анализа возможных противопоказаний.

При БАС и других нейромышечных заболеваниях для принятия решения о необходимости начала респираторной поддержки (НИВЛ) учитывают:

1) снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) менее 70% от должных величин;

2) хроническую дневную гиперкапнию PaCO_2 более 45 мм рт.ст.;

3) ночную гиперкапнию с уровнем PaCO_2 более 50 мм рт.ст.;

4) дневную нормокапнию и рост PaCO_2 более 10 мм рт.ст. во сне;

5) быстрое и значительное снижение ЖЕЛ.

Особенности проведения ИВЛ на дому

Проводить нИВЛ можно практически во всех существующих видах и режимах. Режимы, контролируемые по давлению, позволяют лучше компенсировать утечки. А режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину минутной вентиляции. Параметры вентиляции: IPAP/EPAP (величины положительного давления на вдохе и в конце выдоха) устанавливают индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации. Параметры вентиляции регулируют по данным постоянной пульсоксиметрии, определения газового состава крови и параметров внешнего дыхания. Уровень поддержки давлением собственного дыхания пациента устанавливают так, чтобы требуемый дыхательный объем (V_t) был не ниже 5 мл/кг, а частота дыхания (F) – не выше 25 в минуту. В настоящее время в современных портативных респираторах (например, в используемом нами аппарате Ventilologic plus) это реализовано в современных «гибридных» режимах типа S или S/T с компенсацией заданного дыхательного объема (V_t), а также в PSV и aPCV [1, 3, 11].

Показатели правильного подбора поддержки давлением – субъективное улучшение самочувствия паллиативного пациента, его дыхательный комфорт, ощущение облегчения дыхания, отсутствие участия вспомогательных мышц в акте дыхания, исчезновение абдоминальных парадоксальных движений и, как следствие, нормализация сна [6, 9].

При необходимости, по мере проведения ИВЛ параметры вентиляции корректируют с учетом показателей газового состава крови и показателей функции внешнего дыхания больного. Надо отметить, что масочная вентиляция (нИВЛ) требует относительно низких давлений для разгрузки дыхательных мышц, обеспечения их адекватного отдыха и облегчения диспноэ. Важную роль при ИВЛ играют тип и свойства триггера, используемого для обеспечения вспомогательной вентиляции, а именно – время задержки аппаратного вдоха. Чем чувствительнее триггер и меньше время задержки, тем быстрее обеспечивается поддержка усилия дыхательных мышц на вдохе и тем лучше адаптация пациента к респиратору. Это позволяет избежать дополнительной работы во время вдоха по преодолению сопротивления контура аппарата и не «бороться» с аппаратом, делая попытку выдоха.

В дыхательный контур аппарата может включаться увлажнитель, для настройки комфортного кондиционирования дыхательной смеси при ИВЛ [6, 7, 12, 13]. Выбор типа маски очень важен. При некоторых видах дыхательной недостаточности тип маски влияет на результаты применения нИВЛ даже больше, чем режим вентиляции. По сравнению с носовой лицевая маска легче подбирается по размеру и ее использование связано с меньшими утечками воздуха через рот. Однако клаустрофобия, кашель или рвота могут усложнять использование лицевой маски. Носовая маска, в отличие от лицевой, не нарушает речь и глотание, лучше переносится, имеет меньшее «мертвое пространство» по сравнению с лицевой маской. Кроме того, при ее использовании снижается риск раздувания желудка, так как при назальной вентиляции рот исполняет роль предохранительного клапана во время повышения давления в дыхательном контуре [2, 3]. Но так как больные с тяжелым диспноэ, как правило, дышат ртом, на начальном этапе рекомендуется использовать лицевую маску. Назальная же вентиляция может быть резервом для тех пациентов, у которых сохранено нормальное носовое дыхание. Маска должна прилегать комфортно и без чрезмерных утечек. Очень важен правильный подбор размера маски. Иногда для комфорта пациента прибегают к изготовлению индивидуальной маски.

Необходимое оборудование для ИВЛ на дому

В современных российских рекомендациях прописано и необходимое для проведения домашней ИВЛ оборудование.

1. Портативный аппарат ИВЛ (с возможностями проведения как иИВЛ, так и нИВЛ) с встроенной аккумуляторной батареей: его выбор должен быть основан на клинических потребностях пациента (в Санкт-Петербурге у пациентов с БАС это Ventilologic plus компании Lowenstein (Germany)).

2. Сигналы тревоги (alarms): должны включаться при отключении пациента от системы (например, низкое давление в дыхательном контуре или снижение выдыхаемого объема) и при повышении давления (вследствие обструкции контура или дыхательных путей).

3. Системы увлажнения: могут быть использованы либо увлажнители с подогревом – для постоянной вентиляции в домашних условиях (в своей практике мы используем Fisher & Paykel 850 с соответствующими контурами), либо тепловлагообменные фильтры (для непродолжительного использования во время транспортировки больного и для повышения его мобильности).

4. Аварийный резервный источник питания, доступный для работы аппаратуры: внутреннюю батарею аппарата ИВЛ следует использовать только для краткосрочного аварийного применения.

5. Вентиляционный контур, бактериальные и тепловлагообменные фильтры.

6. Мешок Ambu с маской соответствующего пациенту размера.

7. Запасная резервная трахеостомическая трубка соответствующего размера плюс одна трубка на один размер меньше должны быть доступны в любое время.

8. Электрический вакуумный аспиратор с встроенной аккумуляторной батареей.

9. Аппарат для откашливания с соответствующим контуром и лицевой маской (у наших пациентов мы используем откашливатель Cough Assist компании Philips/Respironics).

Важные аспекты применения ИВЛ на дому

Очень важным представляется заблаговременное обучение родственников и других лиц, осуществляющих уход за пациентом. Они должны уметь регулярно мониторировать и отмечать в домашнем дневнике следующие показатели:

1. Состояния пациента:
 - ♦ частоту дыхания;
 - ♦ частоту пульса;
 - ♦ артериальное давление;
 - ♦ температуру тела;
 - ♦ изменения цвета кожного покрова;
 - ♦ изменения в экскурсии грудной клетки.
2. Параметры ИВЛ (частота плановой проверки сигналов тревоги и показателей ИВЛ должна устанавливаться врачом):
 - ♦ пиковые показатели давления воздушной смеси (IPAP);
 - ♦ заданный объем выдоха (Vt);
 - ♦ частоту дыхания (F);
 - ♦ уровень давления в конце выдоха (EPAP);
 - ♦ работу увлажнителя;
 - ♦ соответствие конфигурации вентиляционного контура, исправность клапана выдоха;
 - ♦ сигналы тревоги (alarms);
 - ♦ состояние фильтров.
3. Уровень заряда аккумуляторных батарей – внутренней и внешней.
4. Общее состояние всего оборудования в целом и состояние мешка Ambu [6, 7].

Аспектами оценки результатов проведения ИВЛ в домашних условиях (согласно методическим рекомендациям) должны являться:

- ♦ качество жизни пациента и лиц, осуществляющих уход;
- ♦ обоснованность и целесообразность использования ресурсов – финансовых, организационных и кадровых;
- ♦ сопутствующие заболевания и осложнения, включая случаи перевода пациента в специализированные стационары;
- ♦ количество инфекционных осложнений;
- ♦ количество инфекционных осложнений, напрямую связанных с ИВЛ.

Организация методической помощи родственникам и больному на ИВЛ в Санкт-Петербурге

В рекомендациях особо подчеркивается необходимость обеспечения ИВЛ на дому для паллиативных пациентов междисциплинарной командой [6], в состав которой целесообразно включать врача по паллиативной медицинской помощи, анестезиолога-реаниматолога выездной патронажной службы, участкового терапевта, врача-специалиста по профилю основного заболевания (при необходимости), патронажных медицинских сестер, а также психолога и социального работника. Все участники бригады паллиативной помощи, помимо своих прямых профессиональных задач, должны владеть навыками неотложной медицинской помощи пациенту в критических ситуациях при проведении ИВЛ на дому и уметь обучить лиц, осуществляющих уход за пациентом на дому, основным навыкам ухода. Частота профессионального мониторинга режима ИВЛ на дому и периодичность посещений пациента на дому должны основываться на его текущем клиническом состоянии, наличии риска развития осложнений, социальной ситуации дома и других факторах и должны быть согласованы с лицами, осуществляющими постоянный уход за пациентом. Необходимо предусмотреть круглосуточно доступную семье телефонную связь со специалистами паллиативной службы [6, 7].

В настоящее время потребность в респираторной поддержке у пациентов с БАС (в том числе в домашних условиях), по данным Центра нейромышечных заболеваний ГМПБ № 2 и службы помощи пациентам с БАС в Санкт-Петербурге, возникает приблизительно у 15% пациентов с подтвержденным диагнозом.

Служба помощи пациентам с БАС в Санкт-Петербурге организована в августе 2016 года благотворительным фондом «Живи сейчас» (г. Москва) на базе Городской ассоциации общественных организаций родителей детей-инвалидов (ГАООРДИ).

За время работы службы в нее обратилось более 120 пациентов, страдающих БАС.

Домашняя респираторная поддержка была проведена у 28 пациентов. Благодаря поддержке фонда «Живи сейчас» пациентам безвозмездно предоставлялись портативные домашние аппараты для ИВЛ (Ventilogic plus, Ventimotion-2, Vivo-30, Puritan-560), а также откашливатели и вакуумные аспираторы.

Индивидуальный подбор вариантов респираторной поддержки, настройка дыхательных аппаратов и откашливателей, обучение родственников проведению неинвазивной (масочной) ИВЛ, а также необходимый патронаж осуществлялся специалистом по респираторной поддержке службы – анестезиологом-реаниматологом, работающим на контрактной основе. На ежемесячно проводимых службой клинических приемах пациентам с БАС проводилась спирометрия, а каждые полгода – ночная пульсоксиметрия. За прошедшее время с августа 2016 года

домашняя ИВЛ проводилась у 8 пациентов, нИВЛ – у 20 пациентов.

В настоящее время мы наблюдаем, как в рамках развития паллиативной медицинской помощи в нашей стране начинает развиваться организация домашней респираторной поддержки для неизлечимых пациентов с нейромышечными заболеваниями (в первую очередь с БАС). Паллиативная помощь регламентируется Порядком оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению, утвержденным приказом Минздрава России № 187н от 14.04.2015. С августа 2018 года начал действовать новый профессиональный стандарт «Врач паллиативной медицинской помощи» (приказ Минтруда России № 409н). Правила организации деятельности выездной патронажной службы дополнены нормой – 1 врач по паллиативной помощи на 100 тыс. обслуживаемого населения. Очень важно, что в рекомендуемых штатных нормативах выездной патронажной службы ПМП теперь предусмотрены должности врача анестезиолога-реаниматолога (0,25 ставки) и фельдшера (1 ставка) – в случае наличия пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ. В функции отделения ПМП и хосписа введено обеспечение преемственности оказания паллиативной медицинской помощи как в стационарных, так и в амбулаторных условиях для пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ на дому. В стандарты оснащения выездной патронажной службы добавлены портативный аппарат ИВЛ и вакуумный аспиратор. Также в последних дополнениях к Порядку № 187н введена норма об этом, при выписке из стационара даются рекомендации по организации ИВЛ на дому (п. 18 Порядка № 187н). Следует подчеркнуть, что в настоящее время установлено, что медицинские организации, оказывающие паллиативную медицинскую помощь, осуществляют деятельность во взаимодействии с общественными объединениями, иными некоммерческими организациями (п. 21 Порядка № 187н).

В Санкт-Петербурге после внесения поправки в Социальный кодекс в 2018 году были выделены бюджетные средства на обеспечение пациентов, нуждающихся в проведении домашней ИВЛ, оборудованием согласно утвержденному списку. Подавляющее большинство среди этих пациентов – больные с БАС. С октября 2018 года Городским гериатрическим центром (ГГЦ), согласно порядку, утвержденному Комитетом по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, начата выдача необходимого оборудования по договору безвозмездного пользования. За прошедший период ГГЦ было выдано более 25 комплектов оборудования.

Патронаж пациентов, находящихся на домашней ИВЛ в Санкт-Петербурге, в настоящее время осуществляется выездными патронажными бригадами ГГЦ и ГБ № 28. Абсолютное большинство пациентов с БАС, нуждающихся в респираторной

поддержке на дому в рамках расширения оказания паллиативной помощи, прикреплены к ГБ № 28, имеющей два паллиативных отделения и выездную патронажную службу, в составе которой есть врач анестезиолог-реаниматолог и фельдшер, владеющий необходимыми навыками по ведению пациентов на ИВЛ. Работа по наблюдению и патронажу респираторзависимых пациентов с БАС осуществляется в тесной кооперации со службой помощи пациентам с БАС при ГАООРДИ, которая оказывает дополнительную социальную, психологическую и консультативную помощь пациентам с БАС и членам их семей. На время написания статьи в Санкт-Петербурге находится под патронажем ГБ № 28: 4 пациента с БАС на ИВЛ и 11 пациентов на различных вариантах нИВЛ. Патронаж остальных пациентов осуществляется ГГЦ.

Инвазивная ИВЛ всем пациентам осуществляется портативным аппаратом Ventilologic plus с дыхательным контуром с одной линией и клапаном выдоха. Режим ИВЛ aPCV с двухуровневой поддержкой давлением (IPAP/EPAP). В большинстве случаев нИВЛ (7 пациентов) проводится также аппаратом Ventilologic plus с дыхательным контуром с утечкой в режимах поддержки спонтанного дыхания S или S/T с двухуровневой поддержкой давлением (IPAP/EPAP). При этом применяются различные варианты масок (лицевая, полнолицевая, носовая). Некоторые пациенты используют в течение суток различные варианты масок (лицевая + носовая, носовая + полнолицевая, лицевая + полнолицевая) – для достижения максимально возможного дыхательного и психологического комфорта. У трех пациентов нИВЛ осуществляется портативным аппаратом Vivo 30 со стандартным дыхательным контуром с утечкой также в режимах поддержки давлением PSV или PCV через лицевую маску.

Опыт ведения пациентов с дыхательной недостаточностью при БАС

Ниже хочется остановиться на проблемах ведения пациентов с БАС, у которых прогрессируют дыхательные расстройства с учетом накопленного многолетнего опыта курации таких пациентов. Для оценки потребности в респираторной поддержке у пациентов с БАС мы должны определить силу и эффективность самостоятельного кашля. Далее оцениваем динамику показателей функций внешнего дыхания, регулярно проводя спирометрию и ночную пульсоксиметрию. При жалобах на частые приступы нехватки воздуха и дневной одышки, сохраняющейся на фоне приема бензодиазепинов, мы начинаем «тестовые» сеансы масочной нИВЛ с минимальным уровнем давления поддержки вдоха. Первоначально сеансы по 10–15 минут каждые 2–3 часа в дневное время. Своевременно начатая нИВЛ (через маску или мундштук) не только улучшает дыхательную функцию, давая кратковременный «отдых» дыхательным мышцам, но и облегчает отхождение мокроты благодаря «рекрутированию» слабо вентилируемых отделов

легких. При значительном снижении силы кашля и затруднении откашливания, несмотря на выполняемую дыхательную гимнастику, сеансы масочной ИВЛ дополняют применением аппаратов-откашливателей. Первоначально – по 3 серии, включающие 3 цикла «вдох-выдох». Давление в откашливателе настраиваем на уровне: вдох + 20 см вод. ст., выдох с разрежением –30 см вод. ст.). Активируем опцию «осцилляции» (16 Гц) – для лучшей «модификации» клиренса вязкой мокроты. Совместное использование ИВЛ и откашливателя улучшает дренажную функцию бронхолегочной системы и компенсирует нарушенную функцию кашля. При нарастании дыхательных расстройств (оценка жалоб, увеличение эпизодов десатурации менее 89%, длительнее 5 минут – по данным ночной пульсоксиметрии) показано назначение ИВЛ. Время проведения ИВЛ очень индивидуально (чаще – «пунктирное» назначение маски в дневное время и во время сна).

Основная задача респираторной поддержки паллиативных нейромышечных пациентов – купирование тягостных симптомов одышки. Критерием эффективности, помимо субъективного улучшения самочувствия, является нормализация уровня углекислоты в артериальной крови (по данным контроля анализа газов крови) и улучшение показателей пульсоксиметрии в динамике. По мере прогрессирования дыхательной недостаточности усиление респираторной поддержки осуществляется увеличением верхнего и нижнего уровня давления (IPAP/EPAP), частоты дыхания (F) в режиме S/T и назначением опции компенсации требуемого дыхательного объема (Vt), реализуемой в «гибридных» режимах аппаратов Ventilologic plus/LS. При увеличении времени использования масочной ИВЛ целесообразно чередовать различные типы масок (носовую, полнолицевую, лицевую, носовые канюли) – для профилактики трофических поражений кожи лица, неизбежно возникающих при длительном использовании маски и нарушении гигиены кожи.

При проведении ИВЛ через постоянную трахеостому чаще всего мы используем режимы aPCV и aVCV, представленные в аппаратах Ventilologic plus/LS. Вопрос о переходе с ИВЛ на ИВЛ решается строго индивидуально в каждом конкретном случае и подробно обсуждается с пациентом заблаговременно. В случае развития ургентной ситуации, как правило, переход на ИВЛ осуществляется специалистами экстренных служб скорой помощи и стационаров. При высказанном желании перехода на ИВЛ полностью информированный пациент направляется на плановую трахеостомию. Обучение родственников и лиц, осуществляющих постоянный уход за пациентами на ИВЛ проводится заблаговременно, во время нахождения в стационаре (в Санкт-Петербурге это отделение паллиативной помощи ГГЦ). Там же подбираются параметры инвазивной респираторной поддержки портативным аппаратом ИВЛ (Ventilologic plus).

Обобщая накопленный многолетний опыт проведения домашней респираторной поддержки паллиативным пациентам с БАС, хочется подчеркнуть важность раннего назначения ИВЛ в комбинации с сеансами откашливания, назначения бензодиазепинов, а в некоторых случаях выраженной тягостной одышки – и морфина. Особо следует подчеркнуть важность поддержания адекватного нутритивного статуса пациентов с БАС, у которых рано появляется дисфагия и белково-энергетическая недостаточность [4, 13]. Высококалорийное и богатое белком лечебное питание нужно назначать как можно раньше – при первых признаках дисфагии и потери веса. Показана заблаговременная (до значительного снижения ЖЕЛ) установка эндоскопической чрескожной гастростомы (PCG). Адекватная нутритивная и респираторная поддержка может привести к замедлению прогрессирования саркопении и вентилиционной дыхательной недостаточности.

Литература:

1. Горячев А. С., Савин И. А. Основы ИВЛ. М., 2017, 259 с.
2. Сатишур О. Е. Механическая вентиляция легких. М., 2006.
3. Кулен Р., Гуттман Й., Россент Р. Новые методы вспомогательной вентиляции легких. М.: Медицина, 2004, 144 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 187н от 14.04.2015 «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».
5. Проценко Д. Н., Ярошецкий А. И., Суворов С. Г. и др. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: национальное эпидемиологическое исследование «РyВент»//Анестезиология и реаниматология. 2012, № 2, с. 64–72.
6. «Длительная ИВЛ в домашних условиях», методические рекомендации. М., 2016.
7. Woillez E., Dreher M., Siemon K., Geistler J. et al. Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. 2017.
8. Quality-of-Life Evaluation of Patients with Neuromuscular and Skeletal Diseases Treated with Noninvasive and Invasive Home Mechanical Ventilation. Agneta Marström et al.//Chest. 2002, № 122 (5), p. 1695–1700.
9. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life//EurRespir J. 2008, № 32, p. 1328–1336.
10. AARC Clinical Practice Guideline, Long-term invasive mechanical ventilation in the home – 2007 revision & update, Respir Care, 2007, vol. 52, 1, p. 1056–1062.
11. Lloyd-Owen S. J., Donaldson G. C., Ambrosino N., Escarabill J., Farre R., Fauroux B. et al.: Patterns of home mechanical ventilation use in Europe. Results from the Eurovent survey. The European respiratory journal 2005, 25 (6), p. 1025–1031.
12. Ricard J-D., Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much? Intensive Care Med 2009, 35: p. 963–965.
13. Tzeng A. C., Bach J. R., Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease//Chest. 2000, 118: p. 1390–1396.
14. Bögel M., New approach to secretion retention with a unique cough support procedure, IJRC, Spring/Summer, 2009.

Служба проката медтехники при оказании паллиативной помощи детям на дому: организация и опыт работы

Жебелев Д. Г., Баженова М. И., Тарасова Д. К.

Некоммерческий благотворительный фонд помощи детям «Дедморозим», г. Пермь, Россия

Жебелев Дмитрий Геннадьевич – учредитель фонда «Дедморозим», председатель общественного совета при Министерстве здравоохранения Пермского края. Адрес: Россия, 614097 г. Пермь, ул. Куфониная, 16–126. Телефон: 8-908-271-51-38, 8-342-270-08-70, электронный адрес: zhebelev@dedmorozim.ru.

Баженова Мария Игоревна – кандидат психологических наук, координатор проекта «Больше жизни» фонда «Дедморозим». Адрес: Россия, 614097 г. Пермь, ул. Куфониная, 16–126. Телефон: 8-902-807-49-20, 8-342-270-08-70, электронный адрес: masha@dedmorozim.ru.

Тарасова Дарья Константиновна – медицинская сестра, координатор Службы проката медтехники фонда «Дедморозим». Адрес: Россия, 614097 г. Пермь, ул. Куфониная, 16–126. Телефон: 8-922-358-88-52, 8-342-258-33-00, электронный адрес: tarasova@dedmorozim.ru.

Аннотация

В статье представлен опыт фонда «Дедморозим» по передаче в прокат высокотехнологичного медицинского оборудования для использования на дому. Обозначаются цели создания проката и приводятся результаты первого года работы. Функционирование Службы проката медтехники описывается как технологический процесс и как элемент системы организации оказания паллиативной помощи детям.

Ключевые слова: паллиативная помощь, выездная паллиативная служба, искусственная вентиляция легких, респираторная поддержка в домашних условиях, преемственность помощи, качество жизни.

Abstract

The article is focused on the experience of the Charitable foundation for children «Dedmorozim» regarding the transfer of high-tech medical equipment for at-home use. Particularly it shows the purposes of creating the hire of such equipment and the results of such hire based on the first year of work. The operation of the Medical Equipment Rental Service is described as a technological process well as the part of the system associated with provision of palliative care for children.

Keywords: palliative care, mobile nursing service, mechanical ventilation, respiratory support at home, continuity of care, quality of life.

Всему причина – мечты детей

По данным регионального Министерства здравоохранения, в Пермском крае более 500 детей нуждаются в паллиативной помощи. Около 20% из них проживают в стационарных организациях социального обслуживания – это дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей. Паллиативная специализированная медицинская помощь детям в Пермском крае оказывается стационарно (государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Детская клиническая больница № 13») и амбулаторно (ГБУЗ ПК «ДКБ № 13» и фонд «Дедморозим»).

Некоммерческий благотворительный фонд помощи детям «Дедморозим» создан обычными людьми и объединяет всех ради совершения чудес для детей-сирот и ребят со смертельно опасными заболеваниями. Проект «Больше жизни» фонда «Дедморозим» занимается развитием региональной системы детской паллиативной помощи. Опыт оказания адресной благотворительной помощи детям с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями и взаимодействие с паллиативным отделением, находящимся в структуре государственной больницы, выявил актуальную

для региона потребность – организацию оказания паллиативной помощи детям на дому. В случае если у ребенка с тяжелым неизлечимым заболеванием имеется дыхательная недостаточность, респираторная поддержка становится частью комплекса паллиативной медицинской помощи. В ряде случаев детям требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). До недавнего времени в России перевод вентиляционно зависимого ребенка из реанимации домой был скорее редким исключением, чем технологией. При этом ИВЛ на дому имеет существенные преимущества как для детей и их семей, так и для системы здравоохранения в сравнении с нахождением детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В Пермском крае первым ребенком, перебравшимся из реанимации домой вместе с аппаратом искусственной вентиляции легких, был Данил. Из-за миодистрофии Дюшенна и, как следствие, слабых мышц он не мог самостоятельно дышать. Ольга, мама Дани, обратилась в фонд «Дедморозим» с просьбой помочь вернуться домой: «Мы живем в больнице уже третий год. И днем и ночью с Данилом бываю я. Иногда приходит подежурить мой старший сын, раз в неделю приходит папа.



**Данил первым в Пермском крае
переехал домой с аппаратом ИВЛ**

Даня много читает, прямо в палате его навещают учителя – он учится в 10-м классе. Все это мы могли бы делать и дома, но без аппарата ИВЛ нам не вернуться». Врачи из отделения реанимации, где тогда находился Данил, помогли выбрать подходящую модель аппарата искусственной вентиляции легких, комплектующие и расходные материалы, а также научили маму Ольгу самостоятельному использованию медицинского оборудования и осуществлению ухода за Данилом в домашних условиях. Фонд «Дедморозим» объявил сбор средств, и благодаря пермякам весной 2015 года Даня и его мама Ольга вернулись домой. В январе 2017 года из реанимации домой вернулся Антон – ему, как и Данилу, пермяки собрали средства на аппарат ИВЛ. Мечта Дани и Антона – жить дома – исполнилась, потому что к этому были медицинские показания и не было противопоказаний, потому что их родственники были готовы осуществлять уход, потому что фонду удалось собрать необходимые средства. Однако этого было недостаточно. Важнейшим условием безопасного и длительного нахождения ребенка (или взрослого) на ИВЛ в домашних условиях является сопровождение выездной паллиативной службой.

Чудеса на дому

В ноябре 2017 года в Перми начала работу Служба качества жизни, созданная фондом «Дедморозим» при поддержке пермяков, Министерства здравоохранения и губернатора Пермского края. Служба имеет лицензию на осуществление медицинской деятельности при оказании паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях. Работа службы финансируется из бюджета Пермского края и из благотворительных средств.

Междисциплинарная команда службы, включающая врачей, медицинских сестер, психологов, специалиста по социально-правовой помощи и координаторов помощи семьям, использует технологию «Работа со случаем». Это дает возможность максимально учитывать особенности каждого ребенка и семьи, их проблемы, потребности, ресурсы, форми-

ровать индивидуальный план помощи с ориентацией на результаты. По медицинской части служба контролирует и корректирует симптомы заболевания, чтобы здоровье позволяло ребенку вести обычную жизнь, насколько это возможно; по психологической части снимает стресс родителей и помогает наладить или сохранить хорошие отношения в семье и ближайшем окружении; по социальной – организует обучение в школе, помогает с предоставлением всех льгот и пособий, обеспечением техническими средствами реабилитации.

Сейчас специалисты службы включаются в процесс перевода ребенка, нуждающегося в респираторной поддержке, из больницы домой уже на этапе планирования. Совместно с врачами отделений реанимации и интенсивной терапии они оценивают возможность перевода ребенка домой, подбирают необходимое оборудование, обучают родственников. С момента возвращения домой специалисты Службы качества жизни сопровождают семью на регулярной основе в соответствии с индивидуальным планом помощи.

В январе 2018 года в фонд обратилась мама Дианы. Из-за тяжелого неизлечимого заболевания (митохондриальная миеоэнцефалопатия) по ночам у Дианы случались остановки дыхания. Когда это происходило, мама экстренно вызывала «скорую», и их вместе с дочерью увозили в реанимацию, где Диану подключали к аппарату искусственной вентиляции легких. Чтобы «скорая» успевала приехать вовремя, родители даже сняли квартиру недалеко от больницы. Доктора больницы, где на тот момент Диана без перерыва находилась уже несколько месяцев, совместно с консультантом по респираторной поддержке Службы качества жизни составили список всего, что необходимо для возвращения Дианы домой. Фонд начал сбор средств на покупку аппарата ИВЛ и расходных материалов к нему. «Случилось самое настоящее чудо, – поделилась мама Юлия по прошествии года, – благодаря всем-всем неравнодушным пермякам мы живем дома, каждую ночь я подключаю аппарат ИВЛ, а дочка дышит и спокойно спит. Диана стала очень активной и любознательной. В реанимации мы ни разу не были». Чтобы

**Теперь Диана и ее мама Юлия живут дома,
а не в реанимации, и даже ходят гулять,
беря с собой портативный аспиратор**



Диана жила дома, а не в реанимации, потребовалось 5 месяцев – именно столько времени шел сбор благотворительных средств. Пять месяцев Диана и ее мама находились в реанимации в ожидании чуда – возможности вернуться домой.

Чтобы помощь была вовремя

В июне 2018 года в фонде «Дедморозим» начала работу еще одна служба – благотворительная служба проката высокотехнологичного оборудования, обеспечивающего возможность пребывания детей с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями в домашних условиях. В Прикамье в отделениях реанимации и интенсивной терапии постоянно находятся 7–12 детей, нуждающихся в паллиативной помощи, со сроками госпитализации до нескольких лет из-за потребности в искусственной вентиляции легких. Первая проблема в оказании паллиативной помощи этим детям заключается в том, что без необходимого оборудования они оказываются привязанными к больнице, в которой невозможно обеспечить им достойный уровень качества жизни.

Для некоторых ребят с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями использование медицинского оборудования дома дает возможность отсрочить или минимизировать тягостные проявления заболевания, снижает риск попадания в отделения реанимации и интенсивной терапии, облегчает уход и улучшает качество жизни детей и всей семьи. Например, многим детям, чтобы оказаться на прогулке, нужен портативный аспиратор. Также прибор выручает, когда происходит отключение электроэнергии. Семья Даши благодаря портативному аспиратору впервые за много лет съездила к родственникам в сельскую местность. А еще Даша стала первым в Прикамье ребенком, использующим откашливатель. Несмотря на тяжелое заболевание (нейрональный цероидный липофусциноз 1-го типа), Даша живет дома, в окружении любящих родителей, брата, бабушки и дедушки. У нее есть все необходимое оборудование:

У Даши есть все необходимое оборудование, чтобы жить дома в окружении любящей семьи



функциональная кровать, аспиратор, откашливатель, кислородный концентратор, пульсоксиметр, облучатель бактерицидный рециркуляционный, устройство для ручной вентиляции легких (мешок Амбу).

Создание Службы проката медтехники стало возможным благодаря поддержке Фонда президентских грантов (проект «Больше жизни», договор № 18-1-005929). Стартовый набор оборудования на сумму 7348835 руб. был закуплен летом 2018 года за счет средств гранта. Выбор видов и моделей оборудования составлялся с учетом экспертных мнений, в частности, коллег из московского детского хосписа «Дом с маяком». Анализ почти года работы Службы проката медтехники показывает, что закупленный изначально набор оборудования примерно на 80–90% соответствует реальным потребностям. В 2019 году дополнительно будут закупаться откашливатели и аспираторы, так как их востребованность превышает имеющееся количество. Также парк проката увеличивается и расширяется за счет передачи оборудования благотворителями. Так в прокате появились инвалидные коляски. Вместе с передаваемым в прокат оборудованием благополучатели обеспечивают необходимыми расходными материалами. На их закупку фонд «Дедморозим» ведет сбор благотворительных средств.

Одна из задач Службы проката, реализуемая в сотрудничестве со Службой качества жизни и во взаимодействии с медицинскими организациями, – выявление детей, нуждающихся в медицинском оборудовании для пребывания дома. Работа проката позволяет максимально своевременно предоставлять оборудование нуждающимся в нем детям, не дожидаясь, пока для его закупки будут собраны благотворительные средства или пока не появится возможность получать бюджетное оборудование. Условиями предоставления оборудования являются наличие показаний к оказанию паллиативной медицинской помощи и рекомендация лечащего врача о необходимости оборудования. В случае передачи в прокат высокотехнологичного оборудования (аппараты неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких, откашливатель, кислородный концентратор) обязательным условием является сопровождение семьи Службой качества жизни.

От проекта к технологии

Служба проката медтехники – это комплексный процесс формирования системы обеспечения детей с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями оборудованием, повышающим качество жизни, для их пребывания на дому. Поэтапными задачами этого процесса являются:

- 1) формирование реестра детей с неизлечимыми заболеваниями, нуждающихся в оборудовании;
- 2) разработка порядка работы благотворительной службы проката;



Лиза пользуется откашливателем и учится в школе

3) создание сервиса круглосуточной поддержки для благополучателей Службы проката;

4) приобретение оборудования, повышающего качество жизни детей с неизлечимыми заболеваниями в семьях и организациях для детей-сирот;

5) организация технического обслуживания оборудования в соответствии с инструкциями производителей;

6) обучение благополучателей самостоятельному использованию оборудования;

7) передача оборудования в бесплатное ответственное пользование благополучателям;

8) обеспечение благополучателей расходными материалами, необходимыми для использования оборудования;

9) мониторинг использования оборудования благополучателями и применения ими полученных навыков;

10) создание региональной модели обеспечения неизлечимо больных детей, нуждающихся в паллиативной помощи, необходимым для пребывания на дому оборудованием и расходными материалами за счет бюджета.

Целевыми группами Службы проката являются дети с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями, их семьи, а также специалисты организаций, работающих с детьми, нуждающимися в паллиативной помощи, включая медицинские организации и организации стационарного социального обслуживания. Наряду с тем, что Служба проката помогает конкретным детям, их близким и специалистам, ее работа имеет и экономический эффект в связи с освобождением мест в стационарах, включая отделения реанимации и интенсивной терапии. С начала работы службы прокатное оборудование помогло 9 детям вернуться из стационара домой.

Больше жизни в фактах

Парк Службы проката насчитывает сейчас более 120 единиц оборудования. За 11 месяцев работы проката (1 июня 2018 года – 30 апреля 2019 года) в службу

поступило 99 обращений, было выдано 129 единиц оборудования. Аппараты ИВЛ были выданы 2 раза, аппараты для неинвазивной ИВЛ – 3 раза, откашливатели – 8 раз, аспираторы – 31 раз. Все обращения в службу, информация о передаче и возврате оборудования, проведенных консультациях фиксируются в электронном журнале.

У детей, использующих прокатное оборудование, встречаются заболевания неврологического профиля (ДЦП, гидроцефалия и т. д. – 30%), нейромышечные заболевания (25%), другие генетические заболевания (20%), онкологические заболевания (10%), врожденные пороки развития (10%) и другие (5%).

За те же первые 11 месяцев работы службы 72 единицы оборудования было возвращено в прокат. Среди причин: оборудование требовалось на ограниченный период времени (36%); необходимое оборудование закупили на благотворительные средства (35%); семья вернула оборудование по истечении срока действия договора (14%); ребенок умер (10%); оборудование не подошло (5%). При возврате и/или перед передачей оборудования производится его дезинфекция в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами. Обработку проводят медицинские сестры. Обязательно проводится замена всех фильтров, клапанов и других расходных материалов, а также настройка аппаратов. Поскольку срок жизни детей с неизлечимыми заболеваниями, к сожалению, ограничен, а потребность в некоторых видах оборудования с длительным периодом работы нестабильна, именно форма проката позволяет использовать его наиболее рационально – при одинаковых затратах оказывая поддержку не одному, а множеству детей.

Качественными системными результатами работы Службы проката медтехники являются:

1) выявление неизлечимо больных детей, нуждающихся в высокотехнологичном оборудовании для обеспечения их жизни и повышения ее качества вне больницы;

2) повышение компетенции специалистов организаций, работающих с неизлечимо больными детьми;

3) получение новых навыков по уходу за неизлечимо больными детьми членами их семей;

4) повышение доступности оборудования, которое обеспечивает жизнь неизлечимо больных детей и повышает ее качество, позволяя находиться вне больницы;

5) улучшение эффективности использования данного оборудования;

6) увеличение продолжительности жизни детей с неизлечимыми заболеваниями;

7) повышение качества жизни детей с неизлечимыми заболеваниями в семьях и организациях для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.

Ежемесячно фонд «Дедморозим» на сайте www.dedmorozim.ru публикует отчет о чудесах для детей. Так, в отчете за апрель 2019 года зафик-

сировано, что в течение месяца сотрудники службы провели 10 очных и 22 заочные консультации с родителями тяжелобольных детей по использованию медтехники. Службой проката медтехники 8 семьям было передано 12 единиц оборудования:

- ♦ Благодаря прокатному аспиратору **Тимур** и его семья смогли отправиться на клинические исследования нового препарата в Екатеринбург. Благодаря аспиратору Тимур смог спокойно перенести дорогу в поезде.

- ♦ **Рома** еще недавно мог самостоятельно откашливать мокроту, но из-за тяжелого заболевания сил на это не хватает. Сейчас родители используют аспиратор, который взяли в прокат.

- ♦ **Богдан** лежал в отделении паллиативной помощи ДКБ № 13, и там ему посоветовали пользоваться кислородным концентратором, так как у Богдана почти постоянно наблюдается кислородное голодание. Также мальчику порекомендовали использовать аспиратор, чтобы предотвратить попадание мокроты в легкие, и пульсоксиметр, чтобы контролировать сатурацию – уровень кислорода в крови. Мама обратилась в Службу проката медтехники. Сейчас Богдан находится дома и пользуется новой функциональной кроватью и оборудованием, что значительно улучшает жизнь его и мамы.

- ♦ **Нур** лежала в отделении интенсивной терапии. Сейчас благодаря прокатному кислородному концентратору она может находиться дома, рядом со своими родителями, а также пользоваться пульсоксиметром, чтобы ее мама и папа контролировали насыщение крови кислородом.

- ♦ **Насте** передали в прокат пульсоксиметр, и теперь родители самостоятельно контролируют, когда девочке дать кислород через концентратор, чтобы у нее не было гипоксии.

- ♦ **Миша** уже совсем большой и взрослый. Родителям тяжело поднимать его самостоятельно, поэтому они взяли в прокат на пробу стабилизирующее устройство – подъемник.

- ♦ **Женя** находится в больнице и очень хочет домой. Ее мама обратилась в службу проката и учится пользоваться аспиратором в условиях стационара, чтобы желание дочери побыстрее исполнилось.

- ♦ У **Димы** был аспиратор, но он стал плохо работать, поэтому мама обратилась за новым в прокат.

Сотрудники Службы проката медтехники внимательно относятся к проблемам и недоработкам, обнаруживающимся в процессе функционирования проката. Так, буквально сразу при запуске службы стало очевидным, что на этапе планирования не было продумано, как будет осуществляться доставка оборудования: в случаях, когда оборудование тяжелое и/или крупногабаритное, когда семья проживает в отдаленном районе Пермского края и/или не имеет возможности его забрать. Выявленная проблема была решена путем введения ставки водителя. Теперь все прокатное оборудование доставляется сотрудниками Службы качества жизни, которые на месте, в домашних



Егор использует аппарат неинвазивной ИВА, откашливатель и путешествует вместе с папой по России

условиях, проводят обучение родственников грамотному самостоятельному использованию. В случае если планируется передача высокотехнологичного медицинского оборудования, сотрудники заблаговременно выезжают на дом, чтобы оценить жилищно-бытовые условия на предмет безопасного использования оборудования и вместе с родственниками обсуждают, как его наилучшим образом разместить.

С целью структурирования основных условий использования прокатного оборудования была разработана памятка пользователю проката медтехники. Памятка выдается всем благополучателям вместе с заключением договора безвозмездного пользования оборудованием и подписанием акта приема-передачи оборудования, комплектующих и технической документации. Кроме того, были изготовлены магниты с телефоном круглосуточной горячей линии, которые выдаются каждой семье. Важно, чтобы в кризисной ситуации телефон был на видном месте и семья могла мгновенно обратиться за помощью и получить ее. Ежемесячно специалистами службы оказывается в среднем около 20 очных консультаций и более 20 заочных (по телефону).

Дальнейшее развитие деятельности двух служб фонда «Дедморозим» – Службы качества жизни и Службы проката медтехники – будет направлено на создание совместно с Министерством здравоохранения и медицинскими организациями Пермского края региональной модели обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи, необходимым для пребывания на дому медицинским оборудованием и расходными материалами за счет бюджета. Это необходимо, чтобы в Пермском крае, как и в любом другом регионе, каждый ребенок с тяжелым неизлечимым заболеванием своевременно получал всю необходимую именно ему и его близким паллиативную помощь. Чтобы он и его близкие не испытывали боли, страха и унижения. Чтобы была возможность быть счастливыми вместе, сколько бы времени друг с другом у них ни осталось. Чтобы, даже если ребенка нельзя вылечить, можно было дать ему больше жизни.

Тяжелобольной ребенок в отделении реанимации: рекомендации для специалистов психосоциальных служб по организации жизни и помогающего пространства

Клипинина Н. В.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, благотворительный фонд «Подари жизнь»

Клипинина Наталья Валерьевна – медицинский психолог отделения клинической психологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, психолог благотворительного фонда «Подари жизнь». ORCID: 0000-0003-2975-0406. Адрес: Россия, 117198 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Телефон: 8-495-287-65-81, электронный адрес: nklip@mail.ru

Аннотация

В отделении реанимации и интенсивной терапии часто происходит не только куративная, но и паллиативная часть лечения детей/подростков с тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями. В статье представлены основные направления организации работы психосоциальных служб, способствующие улучшению адаптации ребенка и родителя, а также снятию психологического напряжения среди персонала в отделениях реанимации.

Ключевые слова: отделение реанимации, тяжелобольной ребенок, жизнеугрожающие заболевания детей/подростков, психосоциальная помощь, организация жизни, Child-life-подход.

Abstract

In cases of severe and life-threatening diseases of children/adolescents, both curative and palliative treatment may proceed in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). This review presents the major organization directions of psychosocial service work improving the adaptation of children and parents, and helping to relieve psychological distress among the intensive care unit staff.

Keywords: pediatric Intensive Care Unit, life-threatening diseases of children/adolescents, severely ill child, psychosocial help, life organization.

Введение

Для всех участников лечебного процесса (пациентов, семей, персонала) пребывание или работа в отделении реанимации и интенсивной терапии ассоциированы со стрессом высокой интенсивности [1–6]. Дети и подростки с тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями и их родители часто оказываются на этапах как куративного (направленного на спасение), так и паллиативного лечения (направленного на обеспечение качества жизни) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Нередко период окончания жизни детей и подростков с такими заболеваниями проходит именно в отделениях реанимации, большая часть смертей неизлечимо больных детей маленького возраста происходит также в отделениях реанимации [1–6]. Подобная ситуация вынуждает специалистов отделений совмещать в своей работе одновременно логику куративного и паллиативного лечения по отношению к пациентам с различными состояниями, что само по себе является фактором неизбежной высокой психологической нагрузки и низкой удовлетворенности работой [1]. В некоторых странах (преимущественно в США, Канаде) привычной практикой для отделений реанимации является реализация специализированных программ психосоциального сопровождения семей, основанных на оценке их потребностей и нужд (духовных, социальных, психологических, образовательных, коммуникативных), а также приоритетов в данный момент. В основе подобной практики лежат идеи организации «помогающего пространства»

и Child-life-подхода (буквально – подхода по организации жизни ребенка), интегрирующие в себе спектр рекомендаций для улучшения адаптации ребенка и семьи в кризисных ситуациях на основе различных психологических теорий и социальных знаний (когнитивной психологии, психологии развития, теории социального научения, теории Л. С. Выготского, теории привязанности, теории психосоциального развития, теории стресса и копинга, теории систем и информационных процессов, системной семейной терапии (Child-life Position Statements, 1979) [6–9].

Данные программы являются не просто пациент-ориентированными или семейно-ориентированными, но и способствуют психологической поддержке всех участников процесса лечения (включая медицинский персонал). Безусловно, внедрены в ОРИТ они могут только в условиях совместного пребывания детей и родителей. В случаях, если административные запреты медицинского учреждения препятствуют или ограничивают посещение родителями детей/подростков, то идеи психологической и социальной поддержки ребенка, семьи и персонала, основанные на удовлетворении их базовых потребностей в данный момент, не могут быть реализованы. Ведь базовой потребностью в этот период для детей/подростков и их родителей является потребность быть вместе, охранять и укреплять связь с ребенком [6–10].

Психосоциальная помощь, согласно таким программам, начинается с составления плана психосоциальной поддержки. В первую очередь он направлен на адаптацию семьи к отделению, улучшение

состояния ребенка и его близких, оказание помощи в совладании с тягостными эмоциями и уменьшении влияния различных стрессов. В случае заботы о неизлечимом ребенке/подростке акцент смещен в сторону уменьшения его страданий и дискомфорта, повышения качества жизни всей семьи, обсуждения возможностей и предоставления выбора семье (в том числе возможности перевода ребенка домой или в хоспис). Постараемся очертить основные направления психосоциальной помощи в данных программах.

Помощь в переводе в отделение ОРИТ

В подавляющем большинстве случаев перевод в отделение реанимации связан с резким внезапным или прогнозируемым ухудшением состояния ребенка. И родители, и ребенок оказываются напуганы не только состоянием ребенка, но и тем, как сообщить самому ребенку о необходимости его перевода в отделение реанимации, переживают по поводу новой обстановки, незнакомого персонала, нередко (несмотря на информированность о паллиативном состоянии ребенка) впервые сталкиваются с осознанием критичности состояния здоровья сына или дочери. Тяжелое состояние ребенка, необходимость персоналу принимать быстрые решения – не всегда предполагает возможность спокойного обсуждения всех волнующих ребенка и родителей вопросов с персоналом. Тем не менее при малейшей возможности рекомендуется подготовка семьи к переводу в отделение реанимации: обязательное объяснение особенностей состояния ребенка (ему самому и семье), необходимых медицинских действий, возможностей и ограничений помощи, правил, действующих в отделении, особенностей и условий пребывания, борьба с мифами и предубеждениями семьи и ребенка по поводу ОРИТ. Используются заранее подготовленные видеотуры по отделению, альбомы с фотографиями, буклеты про отделение, памятки с правилами и рекомендациями для детей и родителей.

Уменьшение влияния стрессоров отделения реанимации на семью, помощь в адаптации к отделению

Самым сильным стрессором для родителей ребенка, находящегося в тяжелом состоянии, является угроза потери ребенка, страх за уровень оказываемой медицинской помощи, страх за жизнь ребенка, страх сепарации с детьми (у матерей) и беспомощность и невозможность помочь ребенку (у отцов). Другим мощным фактором дистресса для ребенка/подростка и родителей в отделениях реанимации являются тяжелое физическое и эмоциональное состояние ребенка, поведенческие особенности: психологический и физический дискомфорт, потеря ощущения безопасности, болевые ощущения, астения, подавленность, тревога и страхи, одиночество, ощущение изоляции, депривация, медицинский стресс (связанный с агрессией лечения, ощущением насилия и униженности, потерей личных границ), непривычная коммуникация и потеря поддержки во взаимоотношениях с родителями.

Среди технических и медицинских стрессоров выделяют: многочисленную аппаратуру (звук мониторов, тревог, внешний вид оборудования, интенсивный свет, непривычный вид других детей и их умирания, процедуры и медицинские интервенции, проводимые в палате). Для уменьшения действия стрессоров персоналу и специалистам психосоциальных служб предлагают внимательно относиться к информированию ребенка и его желанию участвовать в обсуждении и принятии решений относительно его состояния: своевременно и регулярно комментировать ребенку и его близким изменения в его состоянии, пояснять суть и необходимость используемых мониторов и аппаратуры, по возможности, уменьшать интенсивность стрессовых медицинских воздействий (например, за счет использования наушников, негромкой музыки, записей голоса родителей). Снятие излишних ограничений помогает детям/подросткам лучше справиться с подавленностью, тревогой, паникой, одиночеством, ощущением насилия и униженности; использование преимущественно зрительного и тактильного контакта во взаимодействии, организация развивающего пространства помогает справиться с сильной депривацией, ограничениями, пассивностью. Возможность декорировать палату, приносить какие-то личные вещи позволяет быстрее адаптироваться в отделении и восстановить чувство комфорта.

Помощь родителям

В одном из исследований, проведенном в Бостоне, родители указали на шесть важнейших задач по улучшению качества помощи в конце жизни ребенка в отделении реанимации: предоставление правдивой и полной информации; доступность сотрудников отделения реанимации; налаженная связь и согласованные действия по оказанию паллиативной помощи; наличие сотрудников, оказывающих психологическую поддержку; признание первостепенной важности взаимоотношений родителей с ребенком, стремление сохранить их нерушимыми даже в тяжелых условиях; соблюдение права на свободу вероисповедания [1]. Эмоциональное состояние родителей обусловлено максимальным уровнем дистресса, состоянием «близким к панике», высоким уровнем тревоги. Родители испытывают трудности концентрации внимания, затрудняются формулировать и задавать вопросы, оказываются забывчивыми. В связи с этим в первый день пребывания родителей в ОРИТ рекомендуют избегать излишне детализированной информации, излагать информацию лаконично и точно (иногда в письменном виде, использовать памятки и т.д.), организовывать помощь в ориентации в отделении, давать возможность родителю быть все время в отделении с ребенком (даже во время процедур), знакомить родителя с персоналом и его обязанностями, заботиться и контролировать удовлетворение витальных нужд родителя. В последующие дни предпочтительно давать уже более детализированную информацию, обсуждать возможности помощи ребенку, знакомить

родителя с возможностями и обязанностями по уходу за ребенком. Родители очень чувствительны к потере своих родительских возможностей и функций, необходимо помогать им выстроить новые отношения с ребенком, дать возможность почувствовать себя полезным (почитать книжку, погладить, поддержать руку, обнять, попрощаться и т. д.). Особое внимание в этот период стоит обращать на согласованность действий при выполнении медицинских манипуляций и высказываний персонала. Чрезмерно различающийся стиль выполнения процедур, отсутствие единого мнения специалистов отделения реанимации по тому или иному вопросу значимо усиливает дистресс родителей в этот период. Для поддержки родителя рекомендуют своевременно привлекать различных специалистов (психологов, социальных работников, духовных лиц). Важным оказывается забота об удобной и уютной обстановке для ребенка и его родственников (внимание к качеству пищи, месту ожидания, расположению туалетных комнат, удобной мебели, созданию условий для конфиденциального общения, ощущение уважения со стороны персонала).

Характерно, что некоторые привычные рекомендации персонала могут быть дополнительным источником стресса для родителей, а не помощью в совладании, если они директивные или нереалистичные (например, только 22% родителей согласны с часто даваемыми персоналом ОРИТ рекомендациями «пойти и отдохнуть»).

Уверенность в качестве медицинской заботы, регулярное общение с персоналом, понимание медицинской информации, интерес к родительскому мнению о том, что нужно и важно ребенку, поддержка и социальная забота, возможность заботиться о комфорте других членов семьи, признание автономности и приватности семьи – все это уменьшает дистресс и тревогу родителей, их стремление к сверхконтролю и их конфликтность [1–6].

Нормализация чувств и переживаний участников лечебного процесса

Это важный способ адаптации к сложившейся тяжелой ситуации неизвестности, страшной и непонятной для ребенка и всей его семьи. Он возможен благодаря легализации эмоций и переживаний как нормальных и естественных, помощи в выражении этих эмоций (используя различные средства, в том числе арт-терапевтические) и эмоциональной поддержке ребенка/подростка и его семьи.

Подготовка к процедурам и проведению манипуляций, возможным ухудшениям состояния

Является важной мишенью деятельности психосоциальных служб в случае, если ребенку продолжают проводить какие-то манипуляции или его состояние ухудшается. Для этого используются различные виды медицинских игр, репетиций, проигрывания с куклами (целью которых является не только объяснение происходящих изменений в состоянии и совершаемых манипуляций, но и демонстрация

ожидаемого от ребенка способа совладания) [1–6, 10]. Для облегчения болевого синдрома и неприятных ощущений рекомендуется наряду с медикаментозными дополнительно использовать различные психологические методы управления болью, в том числе отвлечения (с использованием визуальных альбомов, книг, стресс-боллов и т. д.) [10].

Сохранение и организация привычной для ребенка жизни (поддержание активности, развитие, образование, досуг)

И на куративном, и на паллиативном этапе лечения в отделении реанимации (если состояние ребенка позволяет) достаточно часто семьи нуждаются в помощи в структурировании и организации распорядка дня ребенка. Нередко в таких ситуациях родители затрудняются не только удовлетворить, но и оценить истинные потребности и запросы своих детей. Иногда для этого специалисты используют различные скрининговые инструменты (в том числе Денверовский скрининговый тест развития), анализируют дневники распорядка дня, в которых фиксируются различные мероприятия, проводимые с ребенком в течение дня (медицинские манипуляции, игры, занятия, посещения), и составляют рекомендации, планы и распорядок дня в соответствии с возможностями и потребностями детей и семьи, чтобы сбалансировать позитивными впечатлениями неприятный и негативный опыт ребенка в этот период. Игра представляет для ребенка не только ресурс совладания с трудными медицинскими ситуациями, но и возможности для коммуникации, взаимодействия между всеми членами семьи. Подбор игр должен осуществляться с учетом состояния детей и подростков, при плохом самочувствии игры могут быть в достаточно пассивной форме. В качестве рекомендуемого оснащения для маленьких детей предлагают иметь калейдоскопы, электронные и механические фонарики, игрушки, издающие звуки и музыку, карманные видеоигры, книги и предметы, с которыми ребенок может манипулировать и играть. Для более старших детей предпочтительными будут игры, дающие возможность контроля (управление техникой, роботами), арт-терапевтические занятия, обучение новым простым навыкам (мастерить что-то, знакомиться с новыми материалами). Возможность выбора игр, занятий помогает детям поддержать позитивное самоощущение, оптимальный уровень активности. Большинство детей сохраняют свою познавательную способность, желание учиться даже в крайне плохом состоянии. Для образовательных целей широко используются общеразвивающие задания, книги, игры, участие в различных конкурсах, олимпиадах, интерактивных играх, дистанционное обучение, системы виртуальной реальности. Главной целью занятий становится стимуляция познавательного интереса детей/подростков и компенсация уровня их депривации, поддержание самоэффективности

и позитивной самооценки, предотвращение психологического регресса. Важно учитывать меняющиеся с возрастом потребности детей в образовании, познании в процессе длительного лечения.

Улучшение коммуникации, альтернативная коммуникация

Достаточно часто дети и подростки в силу различных обстоятельств (после операций, установки трехеостом, прогрессии заболевания) испытывают трудности с коммуникацией: как с родителями, так и персоналом. На помощь в таких случаях может приходиться (в зависимости от типа затруднений, уровня развития, физического состояния) использование различных приспособлений для речи. Это могут быть наборы пластиковых букв и слогов для составления слов и предложений, различные коммуникативные карточки и коммуникативные доски, компьютерные программы, системы сигналов и знаков (в том числе рук, глаз при значительных ограничениях ребенка в движении и общении), а также другие возможные способы альтернативной коммуникации. Большинство из них подбираются индивидуальным образом. Другой коммуникативной задачей является улучшение общения ребенка и его родителей с той частью семьи, которая находится за пределами больницы. Важной задачей программ психосоциальной помощи семьям в ОРИТ является фасилитация и улучшение коммуникации персонала с семьей. Среди основных правил в общении с пациентами и семьями в условиях отделения реанимации специалистам рекомендуют: избегать черного юмора и профессионального сленга, заменять слова наиболее эмоционально нейтральными, соблюдать приватность общения и демонстрировать уважение, избегать давления, угроз, не давать нереалистичных надежд, быть честными и прямолинейными, делать паузы и выслушивать собеседников, смотреть на реакцию родителя, обсуждать с родителем прогнозы и планы, альтернативы. Иногда для снижения коммуникативного напряжения в отделении проводятся даже маскарады с переодеваниями, организуется шуточное общение с помощью различных ролей, табличек, писем [1–6, 8, 9].

Работа с братьями и сестрами

Помощь в адаптации к стрессу, связанному с данной ситуацией, необходима и другим детям в семье больного ребенка. Это может быть помощь в организации связи детей, оставшихся дома, с родителями, находящимися в больнице (организация видеозвонков, написания писем), объяснение семье важности включения в данную ситуацию всех детей, их участие в заботе и поддержке (возможность посещения отделения способствует лучшему копингу и более эффективному процессу горевания). Иногда специалистам необходимо переключить родителей на существование эмоциональных нужд и потребностей развития оставшихся дома детей, ведь дети могут быть лишены постоянного внимания родите-

лей, семьи. Помощь может оказываться в подготовке к посещению реанимации детей или подготовке к возвращению больного ребенка из больницы домой или его переводу в хоспис. В случае приближающейся смерти брата/сестры также необходима психологическая подготовка детей: как их эмоциональная поддержка (в том числе профилактика чувства вины), так и проработка когнитивных представлений о смерти, а также создание памятных моментов, помощь в процессе горевания.

Поддержка умирающего ребенка

В период прогнозируемого ухудшения состояния ребенка/подростка для психосоциальной поддержки является немаловажным содействие в организации общения умирающего ребенка и части его семьи, оставшейся дома. Обычной является недооценка ребенка происходящей ситуации, переоценка способности и необходимости скрывать от ребенка данную информацию. Преодоление ситуации «заговора молчания», влекущего усиление тревоги, страха и изоляции ребенка – наиболее сложная, трудоемкая, но важная задача специалистов отделения реанимации и психосоциальных служб. Помощь семье в создании атмосферы доверия и возможностей удовлетворения информационных потребностей ребенка о своем состоянии, фасилитация разговора о смерти в семье и включение в него ребенка позволяет поддержать его в ситуации волнения перед неизвестным и страхом смерти.

Часто ввиду трудности общения на данную тему рекомендуют использование различных невербальных методов (например, арт-терапии) как для оценки и выявления потребностей ребенка, готовности обсуждения, демонстрации их родителям, так и для решения данной проблемы. Стремясь к организации открытой коммуникации важно не слишком форсировать развитие ситуации. Часто ребенок выбирает позицию не говорить, стараясь эмоционально защитить родителя. Необходимо «следовать за ребенком», слушать и поддерживать его, давать ответы на те вопросы, которые задает именно он, предоставлять информацию, которую он готов воспринимать, избегать лжи. Допустимыми и нормальными являются честные ответы «не знаю», «не готов пока дать ответ», «давай это обсудим чуть позже». Обсуждение и легализация данной темы в семье дает возможность ребенку попрощаться с близкими, принять важные для него решения, выразить свои эмоции и чувства, свое горе. Наряду с этой подготовкой к смерти специалистам нужно продолжать помогать умирающему ребенку в организации его жизни: в осуществлении каждодневной активности, организовывать комфортное пространство, планировать различные активности, создавать памятные события и моменты, окружить ребенка теми людьми, которые ему дороги, близки, помогать ребенку устанавливать дружеские отношения с окружающими (в том числе с персоналом) [1–6].

Поддержка умирающего подростка

Поскольку подростки фиксированы на достижении и поддержании собственной независимости, чувствительны к физическим дефектам и потере своих возможностей, это направление становится основной линией их психологической поддержки на данном этапе. Важность прямых разговоров возрастает, если родители поглощены своими собственными тягостными переживаниями. В таком случае важно фасилитировать сензитивную среду для подростка, включать в нее родителей, семью, специалистов, готовых слушать ребенка, помогать различными методами выражать эмоции и мысли (музыкой, поэзией, рисованием), поддержать его в ситуации страха смерти. Нередко подростки выражают желание сделать памятные записи и видео для семей и друзей, составляют список знакомых, которым нужно что-то передать или уведомить в случае смерти, просят помочь в завершении каких-либо дел. Общение противопоставляется одиночеству, дает возможность подростку осознавать природу своих состояний, высказать предпочтения по поводу процедур, способа совладания, возможностей (если они имеются) выбора типа седации, предпочтений, где хотелось бы умереть. После многих лет нахождения в процессе тяжелого лечения в состоянии угрозы жизни многие подростки испытывают усталость от лечения и воспринимают процедуры и манипуляции как мучения. В таком случае обычно подростки уже имеют достаточный опыт и решимость самостоятельно и активно принимать решения относительно себя [1–6, 8, 9].

Поддержка родителей умирающего ребенка

Нередко родители нуждаются в осознании важности существующего периода, поддержке, чтобы перейти от агрессивного лечения к заботе о качестве жизни ребенка и неизбежности смерти, помощи в распознании нужд и потребностей ребенка в этот период и ответе на эти нужды, помощи семье оставаться в контакте с ребенком.

Организация возможности ребенку продолжать активно жить (заниматься, действовать в рамках «здесь и сейчас», выполнять каждодневные обязанности) уменьшает страхи и тревогу родителей. Психологическая подготовка родителей/семьи к смерти ребенка обычно включает как укрепление контактов с семьей и знакомыми в этот период, так и использование экспрессивной терапии – помощь в выражении эмоций и страхов родителей, организации возможности прощаться с ребенком. Важно помогать родителям справляться с эмоциями, переживаниями, болью детей и подростков, помогать обсуждать различные варианты непростых решений, общаться с медицинской системой, размышлять о лучшей смерти (ее организации, комфорте, исходя из интересов ребенка), подготавливаться к посмертным ритуалам. Специалистам необходима кросскультурная чувствительность к духовным аспектам, подготовке к смерти, ритуалам прощания и посмертным процедурам се-

ми. Нередко программы по сопровождению семей на этапе ухудшения состояния ребенка включают модули по поддержке родителей в процессе переживания травмы и горевания.

Помощь в организации памятных событий для семьи

Подобная помощь возможна как в организации различных событий, мероприятий, памятных встреч, так и в создании «коробок памяти», отпечатков рук и стоп ребенка, ведении различных памятных дневников и альбомов, специальных календарей, фото- и видеосессий, помощи в составлении листа незавершенных дел по поводу ребенка, писем, посланий.

Забота о персонале

Все вышеперечисленные задачи в отношении родителей и детей осуществляются при вовлечении медицинского персонала и оказании им помощи в коммуникации с семьей, понимании актуального состояния ребенка и семьи, помощи в развитии культуры прощания с ребенком (например, введение внутренних ритуалов прощания с ребенком, организация стендов памяти) в отделении среди персонала и специалистов.

Литература:

1. Паллиативная помощь детям. Под редакцией Э. Голдмана, Р. Хейна и С. Либена. Пер. с англ. – М: Практика, 2017. – 672 с.
2. Pritchard M., Burghen E., Srivastava D. K., Okuma J., Anderson L., Powell B., Wayne L. Furman W. L., Hinds P. S.. Cancer-Related Symptoms Most Concerning to Parents During the Last Week and Last Day of Their Child's Life. *Pediatrics* (2008), 121 (5): 1301–1309.
3. Aldridge M. D.. Decreasing Parental Stress in the Pediatric Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse* (2005) 25 (6): 40–50. (Aldridge M. D., 2005)
4. Patel S. K., Fernandez N., Wong A. L., Mullins W., Turk A., Dekel N., Smith M., Ferrell B.. Changes in self-reported distress in end-of-life pediatric cancer patients and their parents using the pediatric distress thermometer. *Psycho-Oncology* (2014), 23 (5): 592–596.
5. Шуткова Е. С., Никольская Н. С. «Взгляд с точки зрения теории привязанности на особенности психоэмоционального состояния и коммуникации с медицинским персоналом у родителей пациентов, проходящих гематологическое/онкологическое лечение, в ситуации угрозы потери ребенка. Специальный номер Детской гематологии и онкологии. Сборник материалов IX межрегионального совещания НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2018», 26–28 апреля 2018 г., С-Пб, стр. 113.
6. Broome M., Rollins J. A. (1999). Core curriculum for the nursing care of children and their families.
7. Клипинина Н. В., Хаин А. Е., Кудрявицкий А. Р., Никольская Н. В., Евдокимова М. А., Стефаненко Е. А. Организация «Помогающего пространства» в детских учреждениях. Москва, 2013.
8. Weir R. F. (1997). Affirming the decisions adolescents make about life and death. *Hastings center Report*, 27, p. 29–40.
9. Джастин Эмери. По-настоящему дельное руководство по паллиативной помощи детям для врачей и медсестер во всем мире. М.: Издательство «Проспект», 2017. – 464 с.
10. Клипинина Н. В. «Психологические и психотерапевтические методы облегчения боли у детей и подростков с онкологическими/гематологическими заболеваниями». *PALLIUM. Паллиативная и хосписная помощь*. 2018 (1), стр. 30–35.

Последнее слово. Особенности оформления завещаний в сфере паллиативной медицины

Габай П. Г.

ООО «Факультет Медицинского Права» (www.kormed.ru)

Габай Полина Георгиевна – учредитель ООО «Факультет Медицинского Права», юрисконсульт по медицинскому праву. ORCID ID 0000–0002–0388–1304. Адрес: Россия, 125252 г. Москва, ул. Алабяна, д. 13, к. 1. Телефон: 8-495-789-43-38, электронный адрес: polina.gabay@kormed.ru

Аннотация

В статье рассматриваются проблемные вопросы оформления завещаний людьми, которые находятся в тяжелом состоянии в больнице. Как им быть? Кто может заверить их последнюю волю? Где искать нотариуса? Как определить дееспособность пациента и установить, способен ли он понимать значение своих действий? Ответы на эти и некоторые другие практические вопросы будут представлены далее.

Ключевые слова: последнее слово, завещание пациентов, дееспособность, паллиатив.

Abstract

The article discusses the problematic issues of the execution of wills by people who are in serious condition in a hospital. How to be? Who can assure their last will? Where to look for a notary? How to determine the patient's capacity and to establish whether he is able to understand the value of his actions? The answers to these and some other practical questions are presented below.

Keywords: last words, patient's testament, legal capacity, palliative.

В какой форме составляется завещание?

Начнем с того, что завещание – это один из способов распоряжения имуществом на случай смерти. Согласно п. 1 ст. 1124 ГК РФ, завещание должно быть составлено в письменной форме и удостоверено нотариусом. По общему правилу, несоблюдение нотариальной формы завещания влечет за собой его недействительность, однако из данной нормы есть исключения.

Случаи, когда вместо нотариуса удостоверить завещание может другое лицо, перечислены в п. 7 ст. 1125, ст. 1127 и п. 2 ст. 1128 ГК РФ. Например, **к нотариально удостоверенным приравниваются завещания граждан, находящихся на излечении в медицинских организациях в стационарных условиях или проживающих в домах для престарелых и инвалидов, удостоверенные главными врачами, их заместителями по медицинской части или дежурными врачами** этих больниц, госпиталей и других медицинских организаций, а также начальниками госпиталей, директорами или главными врачами домов для престарелых и инвалидов (пп. 1 п. 1 ст. 1127 ГК РФ).

Таким образом, завещание пациентов, которые находятся на паллиативном лечении в медицинской организации, могут быть кроме нотариуса также удостоверены дежурным врачом, главным врачом или его заместителем по медицинской части.

Обращаем внимание, что данное исключение распространяется только на односторонние завещания. Медицинские работники не вправе удостоверять совместные завещания супругов и наследственные договоры (п. 5 ст. 1127 ГК РФ).

Каков порядок удостоверения завещания медицинским работником?

Если завещание удостоверяет медицинский работник, необходимо выполнить три условия:

1. Завещание должно быть подписано завещателем в присутствии лица, удостоверяющего завещание, и свидетеля, также подписывающего завещание (п. 3 ст. 1127 ГК РФ).

2. Как только представится возможность, завещание должно быть направлено лицом, удостоверившим его, через территориальный орган Министерства юстиции нотариусу по месту жительства завещателя. Если лицу, удостоверившему завещание, известно место жительства завещателя, завещание направляется непосредственно соответствующему нотариусу.

3. Если пациент, намеревающийся совершить завещание, высказывает желание пригласить для этого нотариуса и имеется разумная возможность выполнить это желание, медицинский работник обязан принять все меры для приглашения к завещателю нотариуса.

В остальном к завещаниям, которые заверяются без участия нотариуса, применяются общие правила ГК РФ. Например, по общему правилу завещание должно быть собственноручно подписано завещателем (п. 3 ст. 1125 ГК РФ), однако и из данной нормы также есть исключение. Рассмотрим его подробнее.

Что делать, если пациент не в состоянии самостоятельно подписать завещание?

Согласно п. 3 ст. 1125 ГК РФ, если завещатель в силу физических недостатков, тяжелой болезни или неграмотности не может собственноручно подписать завещание, оно по его просьбе может быть подписано другим гражданином в присутствии нотариуса. Такой гражданин называется **рукоприкладчиком**.

Рукоприкладчиком не может быть нотариус, супруг при совершении совместного завещания супругов, стороны наследственного договора и некоторые другие лица, которые перечислены в п. 2 ст. 1124 ГК РФ.

При подписании завещания рукоприкладчиком должны быть указаны причины, по которым завещатель не мог подписать завещание собственноручно, а также ФИО и место жительства гражданина, подписавшего завещание по просьбе завещателя, в соответствии с документом, удостоверяющим личность этого гражданина.

Однако при подписании завещания рукоприкладчиком существует риск, что в дальнейшем такое завещание будет признано недействительным, если будет доказано, что наследодатель вопреки мнению нотариуса все-таки имел реальную возможность подписать документ самостоятельно (см., например, Апелляционное определение Московского городского суда по делу № 33-14355/2015 от 23.12.2015, Кассационное определение суда ЕАО № 33-71/2010 от 12.02.2010). Впрочем, на практике такие случаи достаточно редки. Гораздо более частой причиной для оспаривания завещаний является так называемый «порок воли».

Порок последней воли

Согласно п. 5 ст. 1118 ГК РФ, завещание является односторонней сделкой. Следовательно, к завещанию в полной мере применяются нормы гражданского законодательства о недействительности сделок, в том числе:

- а) статья 171 ГК РФ (недействительность сделки, совершенная **гражданином**, признанным **недееспособным** вследствие психического расстройства);
- б) статья 177 ГК РФ (недействительность сделки, совершенная **гражданином**, хотя и **дееспособным**, но **находившимся** в момент ее совершения в **таком состоянии, когда он не был способен понимать значение своих действий или руководить ими**).

Подчеркнем, что это два совершенно разных случая и рассматривать их нужно отдельно.

Как достоверно установить дееспособность стороны сделки?

Проблема определения дееспособности лица существует в нотариальной практике достаточно давно. К слову, это одинаково касается не только завещаний, но и других видов сделок.

Согласно статье 43 Основ законодательства РФ о нотариате, утвержденных ВС РФ 11.02.1993 № 4462-1 (далее – Основы), при удостоверении сделок **осуществляется проверка дееспособности** граждан и правоспособности юридических лиц, обратившихся за совершением нотариального действия.

Напомним, что полная дееспособность презюмируется по достижении лицом 18-летнего возраста, за исключением случаев эмансипации или вступления в брак до достижения 18 лет (ст. 21, 27 ГК РФ). Именно это на деле и проверяет нотариус, исходя из регламента совершения нотариусами нотариальных действий, утвержденного решением правления Федеральной нотариальной палаты № 10/17 от 28.08.2017 и приказом Минюста России № 156 от 30.08.2017 (далее – Регламент). Однако помимо недееспособности в силу возраста, по решению суда гражданин также может быть признан недееспособным вследствие психического расстройства

(ст. 29 ГК РФ). При этом единственной организацией, куда централизованно поступают сведения о вступивших в законную силу решениях судов о признании граждан недееспособными, является Росреестр.

Так, согласно п. 12 ст. 32 Федерального закона № 218-ФЗ от 13.07.2015 «О государственной регистрации недвижимости» (далее – ФЗ № 218), в срок не более чем 3 рабочих дня со дня вступления в силу судебного акта о признании гражданина ограниченным в дееспособности или признанным недееспособным суд направляет копию такого акта в Росреестр. В дальнейшем такие сведения могут быть свободно представлены Росреестром нотариусу по его запросу (п. 14 ст. 62 ФЗ № 218).

Справедливости ради отметим, что законность передачи сведений о недееспособности гражданина между Росреестром, судом и нотариусом достаточно сомнительная. Дело в том, что, согласно ГК РФ, признать гражданина недееспособным суд может только вследствие психического расстройства. Это прямо указано в п. 1 ст. 29 ГК РФ. Следовательно, передача данных о недееспособности приравнивается к передаче данных о наличии у лица психического расстройства.

В свою очередь, согласно п. 1 ст. 13 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – ФЗ № 323), сведения о состоянии здоровья гражданина, его диагнозе и иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, составляют врачебную тайну. Теоретически **сведения о наличии у человека психического расстройства можно приравнять к сведениям о здоровье и, соответственно, к врачебной тайне**. В свою очередь, предоставление сведений, составляющих врачебную тайну, допускается только с письменного согласия гражданина или его законного представителя. Без согласия разглашение врачебной тайны возможно только в ограниченных случаях, которые указаны в п. 4 ст. 13 ФЗ № 323. Передача судом копии судебного акта о недееспособности гражданина в Росреестр, равно как и предоставление таких сведений Росреестром по запросу нотариуса, не включены в перечень этих случаев. Следовательно, и суд, и Росреестр нарушают действующее законодательство.

Между тем по обозначенному вопросу существует и противоположная точка зрения. Так, в п. 5 ст. 59 ФЗ № 323 указано, что при оформлении листка нетрудоспособности в целях соблюдения врачебной тайны указывается только причина временной нетрудоспособности (заболевание, травма или иная причина). По аналогии можно предположить, что и передача сведений о недееспособности без конкретного уточнения диагноза не являются разглашением врачебной тайны. Однако мы все-таки говорим не о простом заболевании, а о психиатрическом. Поэтому сравнение с листками нетрудоспособности может быть не совсем корректным. Так, приказом Минздравсоцразвития России № 441н от 02.05.2012 установлено, что при оформлении медицинских заключений в медицин-

ских организациях, оказывающих психиатрическую и наркологическую помощь, могут быть использованы специальные печати или штампы без указания профиля медицинской помощи (п. 15). Очевидно, это говорит об особой законодательной защите граждан от разглашения сведений об их психическом здоровье и косвенно подтверждает точку зрения, что такие сведения являются врачебной тайной.

Таким образом, суд и Росреестр при передаче сведений о недееспособности гражданина, по нашему мнению, действуют незаконно. Впрочем, вопрос законности проверки дееспособности через Росреестр – это отдельный вопрос, который не особо относится к теме настоящей статьи. Помимо законности гораздо более важно обратить внимание на работоспособность механизма проверки дееспособности через Росреестр на практике:

- ♦ Во-первых, при удостоверении завещаний регламент совершения нотариальных действий не обязывает нотариуса направлять запрос в Росреестр – это является его правом, которым, судя по всему, нотариусы не особо любят пользоваться на практике.

- ♦ Во-вторых, неизвестно, насколько отлажена система передачи данных между судами и Росреестром (особенно в регионах).

- ♦ Наконец в-третьих, получить сведения из Росреестра вправе только ограниченный круг лиц (сам правообладатель, нотариусы, судьи, правоохранительные органы и другие лица, указанные в ст. 62 ФЗ № 218), в который медицинские работники не входят.

Как проверить дееспособность лица медицинскому работнику?

По этому вопросу на практике высказываются самые разные мнения:

- ♦ Реестр недееспособных – как мы уже говорили выше, медицинские работники не имеют доступа к такому реестру.

- ♦ Отметка в паспорте – существует мнение, что у недееспособных лиц нет паспорта или там стоит какая-то особая отметка, однако эта точка зрения ошибочна.

- ♦ Запрос в психоневрологический диспансер – запрос в ПнД сделать конечно же можно, но ответ вряд ли будет по существу, так как разглашение врачебной тайны без согласия пациента возможно только в строго ограниченных законом случаях, к которым данная ситуация не относится. Ко всему прочему, факт нахождения пациента на учете в ПнД не связан напрямую с его недееспособностью.

- ♦ Направление к психиатру – к сожалению, просто так дать пациенту направление к специалисту-психиатру врач не имеет права, так как, согласно статье 8 Закона РФ № 3185–1 от 02.07.1992 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», запрещено требовать сведения о состоянии психического здоровья гражданина либо его обследование врачом-психиатром, кроме случаев, установленных законами РФ. Да и заключение психиатра о дееспособности пациента не гарантирует действительности

сделки. Например, лицо может находиться в стадии ремиссии на момент освидетельствования у психиатра. Однако это не отменяет вынесенного ранее решения суда о его недееспособности. Сделка, заключенная с таким гражданином, ничтожна по умолчанию, то есть не влечет никаких последствий вне зависимости от признания ее недействительной по решению суда.

Таким образом, если пациент сам не признается в своей недееспособности, выяснить это иными законными способами на сегодняшний день не представляется возможным. С другой стороны, как говорят сами нотариусы, завещание, удостоверенное нотариусом от имени недееспособного, это редкость. Гораздо чаще завещания оспариваются по статье 177 ГК РФ (недействительность сделки, совершенная **гражданином** хотя и **дееспособным**, но **находившимся** в момент ее совершения **в таком состоянии, когда он не был способен понимать значение своих действий или руководить ими**).

Оспаривание завещаний по статье 177 ГК РФ

Как уже было сказано выше, согласно ст. 177 ГК РФ, сделка, совершенная **гражданином** хотя и **дееспособным**, но **находившимся** в момент ее совершения **в таком состоянии, когда он не был способен понимать значение своих действий или руководить ими**, является недействительной.

Обычно состояние неспособности понимать значение своих действий или руководить ими возникает вследствие психических расстройств. Закон РФ № 3185–1 от 02.07.1992 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» в статье 20 говорит о том, что **установление диагноза психического заболевания является исключительным правом врача-психиатра или комиссии врачей-психиатров** (заключение врача другой специальности о состоянии психического здоровья лица носит исключительно предварительный характер). Согласно ст. 23 Закона РФ № 3185–1, определение факта, страдает ли обследуемый психическим расстройством, проводится в рамках **психиатрического освидетельствования**.

По нашему мнению, принимая во внимание условия оформления завещания (нет такой срочности, как при оформлении согласия или отказа пациента от медицинского вмешательства в экстренной форме) и юридическую значимость оформляемого документа (удостоверяется нотариально), психиатрическое освидетельствование (именно освидетельствование, а не экспертиза), а не заключение врача или даже протокол консилиума врачей (без участия врача-психиатра) вполне способно дать нотариусу соответствующее юридическое основание для удостоверения завещания обсуждаемой группы пациентов. Конечно, не во всех медицинских организациях есть штатный врач-психиатр. Поэтому нередко даже такую процедуру нелегко провести, однако она даст возможность нотариусу оформить завещание, а также избежать или облегчить в дальнейшем наследственные тяжбы.

Что делать, если человек не соглашается на психиатрическое освидетельствование?

По общему правилу психиатрическое освидетельствование, как и любое медицинское вмешательство, не может проводиться без письменного информированного добровольного согласия пациента или его законного представителя. Без согласия такое освидетельствование возможно лишь в исключительных случаях, когда в отношении гражданина принято решение о проведении недобровольного психиатрического освидетельствования либо за таким гражданином назначено диспансерное наблюдение (ст. 23, 24, 27 Закона РФ № 3185-1 от 02.07.1992 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»). Однако это очень редкие случаи. На практике за удостоверением завещания обычно обращаются люди, в отношении которых нет явных оснований для проведения недобровольного психиатрического освидетельствования. В такой ситуации каких-либо юридических механизмов заставить их пройти психиатрическое освидетельствование принудительно не существует. С другой стороны, сам наследодатель заинтересован в действительности завещания. Поэтому, если человек не дает согласие на освидетельствование, ему можно попробовать объяснить, что, если он хочет обезопасить совершенную в клинике сделку от признания недействительной, существенное значение будет иметь мнение психиатра, зафиксированное в медицинской документации.

Также, чтобы обезопасить сделку от оспаривания, нотариус может использовать средства видеофиксации (ст. 42 Основ). К слову, несмотря на такое название, средствами видеофиксации признается не только видеозапись, но и любые фото- и аудиоматериалы (п. 3 Порядка использования нотариусами средств видеофиксации и хранения материалов видеофиксации, утвержденного решением правления ФНП, протокол № 15/15 от 17.11.2015). В дальнейшем по таким материалам будет легче провести судебно-психиатрическую экспертизу, если обделенные наследники подадут иск в суд об оспаривании завещания. Однако на практике видеофиксация используется далеко не всегда. В обязательном порядке она проводится лишь при удостоверении совместного завещания либо наследственного договора (при условии, что супруги или стороны договора не заявили возражение против этого) (п. 5.1 ст. 1125 ГК РФ, п. 7 ст. 1140.1 ГК РФ). В свою очередь, при удостоверении обычного одностороннего завещания видеофиксация является лишь правом, но не обязанностью нотариуса.

Присутствие свидетелей при оформлении завещания

Согласно п. 4 ст. 1125 ГК РФ, при составлении и нотариальном удостоверении завещания по желанию завещателя может присутствовать **свидетель**.

Таковыми **свидетелями** не могут быть нотариус, супруг при совершении совместного завещания супругов, стороны наследственного договора и некоторые другие лица, которые перечислены в п. 2 ст. 1124 ГК РФ.

Если завещание составляется и удостоверяется в присутствии свидетеля, оно должно быть им подписано и на завещании должны быть указаны ФИО и место жительства свидетеля в соответствии с документом, удостоверяющим его личность.

Однако присутствие свидетелей вряд ли защитит завещание от возможного оспаривания по ст. 177 ГК РФ, поскольку, как мы уже говорили, установить отсутствие психического расстройства может только врач-психиатр и только в рамках психиатрического освидетельствования. Поэтому показания свидетелей вряд ли будут иметь решающее значение в суде при оспаривании завещания. В дальнейшем при оспаривании завещания назначаются посмертные судебно-психиатрические (психолого-психиатрические) экспертизы, которые и выясняют, мог ли наследователь понимать значения своих действий и руководить ими.

К слову, кратковременная или продолжительная потеря дееспособным гражданином способности понимать значение своих действий или руководить ими может произойти не только на фоне психиатрического расстройства, но и на фоне другой острой или тяжелой длительной болезни. Например, в Апелляционном определении Московского областного суда по делу № 33-15955/2016 от 20.07.2016, отмечается, что «...при жизни пациент обнаруживал **клинические признаки органического расстройства личности в связи со смешанными заболеваниями**. При этом степень изменений со стороны психики была выражена столь значительно, что приравнивается к хроническому психическому расстройству, что лишало пациента ... способности понимать значение своих действий и руководить ими».

Стоит отметить, что правом определять способность пациента выражать свою волю (например, при оформлении согласия или отказа от медицинского вмешательства) обладает консилиум врачей (п. 3 ст. 48 ФЗ № 323). Для этого одним из вопросов консилиума должно являться установление психического статуса пациента, поэтому мы рекомендуем проводить его с участием психиатра или невролога. Однако, как мы уже говорили выше, лучшим подтверждением способности человека понимать значение своих действий и руководить ими при составлении завещания, тем более при его нахождении в медицинской организации или просто на паллиативном лечении, является заключение врача-психиатра. Таким образом, **наличие свидетелей при нотариальном оформлении завещания не гарантирует, что в будущем завещание пациента не будет оспорено на основании заключения посмертной судебно-психиатрической экспертизы**, которая установит, что пациент не мог понимать значение своих действий или руководить ими. Более весомым доказательством «ясности ума» является заключение консилиума врачей, а еще лучше врача-психиатра.

Однако следует иметь в виду, что в некоторых случаях присутствие свидетелей является обязательным условием действительности сделки. Приведем несколько примеров:

♦ Мы уже говорили, что завещание, которое удостоверяется уполномоченным на это медицинским работником на основании ст. 1127 ГК РФ, должно быть обязательно подписано свидетелем.

♦ Согласно ст. 1126 ГК РФ, в присутствии двух свидетелей нотариусу передается закрытое завещание (такое завещание передается в конверте без возможности ознакомиться с его содержанием).

♦ Согласно ст. 1129 ГК РФ, гражданин, находящийся в положении, явно угрожающем его жизни, и в силу сложившихся чрезвычайных обстоятельств лишенный возможности совершить завещание в нотариальной или приравненной к нотариальной форме, может изложить свою последнюю волю в простой письменной форме. Изложение последней воли в простой письменной форме признается завещанием, если завещатель в присутствии двух свидетелей собственноручно написал и подписал документ, из содержания которого следует, что он представляет собой завещание.

В указанных случаях отсутствие свидетеля влечет за собой недействительность завещания (п. 3 ст. 1124 ГК РФ).

Также отметим, что в обязательном порядке предусматривается присутствие при нотариальном удостоверении завещания переводчика, если завещатель не владеет языком, на котором ведется нотариальное делопроизводство, а нотариус не владеет языком завещателя (ст. 10 Основ).

Может ли завещание быть признано недействительным из-за неразборчивости подписи наследодателя?

Сама по себе неразборчивость подписи не является основанием для признания завещания недействительным, так как действительность такой подписи удостоверяется нотариусом. В свою очередь, в силу п. 5 ст. 61 ГПК РФ обстоятельства, подтвержденные нотариусом при совершении нотариального действия, не требуют доказывания, если подлинность нотариально оформленного документа не опровергнута в порядке, установленном ст. 186 ГПК, или не установлено существенное нарушение порядка совершения нотариального действия.

Согласно ст. 186 ГПК РФ, в случае заявления о том, что имеющееся в деле доказательство является подложным, суд может для проверки этого заявления назначить экспертизу или предложить сторонам представить иные доказательства.

Таким образом, если сторона, которая подала иск об оспаривании завещания, утверждает, что подпись в нем является поддельной, она может ходатайствовать о проведении почерковедческой экспертизы. Однако в силу ст. 79 Гражданского процессуального кодекса РФ назначение экспертизы является правом, а не обязанностью суда. Поэтому если ходатайство основывается только на голых предположениях истца, **суд вполне может его отклонить**.

Так, например, и произошло при рассмотрении одного из дел в Московском городском суде (Апелляционное определение по делу № 33–32411/2016 от 22.08.2016).

В данном случае судом было отклонено ходатайство истца о проведении почерковедческой экспертизы на том основании, что данные нотариусом в судебном заседании объяснения какими-либо доказательствами объективно не опровергнуты, каких-либо оснований не доверять объяснениям нотариуса относительно обстоятельств личного подписания завещателем завещания у суда не имеется. Однако судебная практика может быть противоположной. В частности, Апелляционным определением Московского городского суда по делу № 33–47786/2015 от 18.12.2015 было оставлено в силе решение суда первой инстанции о признании завещания недействительным на основании почерковедческой экспертизы, которая доказала, что подпись в завещании была поддельной.

Совместное завещание и наследственный договор

В заключение отметим, что с 1 июня 2019 года супруги, которые находятся в законном браке, вправе составить **совместное завещание** (п. 4 ст. 1118 ГК РФ). Предполагается, что данное нововведение упростит раздел собственности супругов на случай смерти каждого из них, в том числе наступившей одновременно.

Также с 1 июня 2019 года наследодатель вместо завещания вправе заключить с любым лицом (в том числе и с тем, которое не является законным наследником) **наследственный договор**. В таком договоре определяется круг наследников и порядок перехода к ним прав на имущество наследодателя после его смерти. Взамен наследственным договором может возлагаться на стороны договора обязанность совершить какие-либо действия имущественного или неимущественного характера (п. 1 ст. 1140.1 ГК РФ).

Совместное завещание должно быть подписано каждым из супругов, а наследственный договор – каждой из сторон (п. 4 ст. 1118, п. 3 ст. 1125, п. 7 ст. 1140.1 ГК РФ). Оба документа подлежат обязательному нотариальному удостоверению. Однако процедура удостоверения совместного завещания и наследственного договора несколько отличается от процедуры удостоверения обычного одностороннего завещания. Например:

♦ Согласно п. 5 ст. 1127 ГК РФ, совместное завещание или наследственный договор **не могут быть удостоверены дежурным врачом, главным врачом или его заместителем по медицинской части**, а также иными лицами, которые перечислены в п. 1 ст. 1127 ГК РФ.

♦ При удостоверении совместного завещания супругов и наследственного договора **нотариус обязан осуществлять видеофиксацию**, если супруги или стороны договора не заявили возражение против этого (п. 5.1 ст. 1125 ГК РФ, п. 7 ст. 1140.1 ГК РФ).

♦ Супруг при совершении совместного завещания супругов и стороны наследственного договора не могут подписывать завещание или наследственный договор вместо наследодателя (п. 2 ст. 1124 ГК РФ).

Существуют также и иные отличия процедуры составления и удостоверения односторонних и совместных завещаний, а также наследственных договоров, однако они не являются предметом настоящей статьи.

Применение цифровых технологий в паллиативной медицинской помощи

Лебедев Г. С.^{1,2}, Невзорова Д. В.^{1,5}, Клименко Г. С.¹, Шадеркин И. А.¹,
Ким С. Р.³, Ашенбреннер И. В.⁴,

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России

³ ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» по аналитической работе

⁴ АО «БАРС групп»

⁵ ГБУЗ «Центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения Москвы

Лебедев Георгий Станиславович – доктор технических наук. Место работы и должность: директор Института цифровой медицины, заведующий кафедрой информационных и интернет-технологий Сеченовского Университета, советник директора ЦНИИОИЗ. Адрес: Россия, 119991 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: 8-495-609-14-00, электронный адрес: geramail@rambler.ru

Невзорова Диана Владимировна – кандидат медицинских наук (AuthorID: 393652). Место работы и должность: заместитель директора ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. Адрес: Россия, 119048 г. Москва, ул. Ефремова, д. 22. Телефон: 8-495-545-58-95, электронный адрес: gyp_nevzorova@mail.ru

Клименко Герман Сергеевич – старший преподаватель кафедры информационных и интернет-технологий Сеченовского Университета, председатель Фонда развития цифровой экономики. Адрес: Россия, 119991 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: 8-495-609-14-00, электронный адрес: german.klimenko@gmail.com

Шадеркин Игорь Аркадьевич – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: заведующий лабораторией электронного здравоохранения Сеченовского Университета. Адрес: Россия, 119991 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: 8-495-609-14-00, электронный адрес: info@uroweb.ru

Ким Сергей Робертович – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: заместитель директора ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» по аналитической работе. Адрес: Россия, 115088 г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. Телефон: 8-495-530-12-89, электронный адрес: niiozmm@zdrav.mos.ru

Ашенбреннер Инна Викторовна – заместитель директора по развитию АО «БАРС групп». Адрес: Россия, 420012 г. Казань, ул. Некрасова, д. 9, бизнес-центр «На Некрасова». Телефон: 8-843-524-71-38, электронный адрес: a_iv@rambler.ru

Аннотация

Паллиативная медицинская помощь является активно развивающимся направлением в системе российского здравоохранения. По данным мониторинга медицинских организаций, проводимого Центральным научно-исследовательским институтом организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, в настоящее время на территории страны функционирует около 15 тыс. коек паллиативной медицинской помощи взрослым, из них 2370 онкологических и 251 выездная патронажная служба. Таким образом, информирование относительно возможностей организации такой помощи в субъектах РФ, ее стандартизация и контроль качества оказания в настоящее время являются крайне актуальными вопросами. Условия оказания паллиативной медицинской помощи получили расширение в связи с внесением поправок в Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 06.03.2019 № 18-ФЗ) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹, и теперь она оказывается в амбулаторных условиях, в том числе на дому, в условиях дневного стационара и стационарных условиях.

Для своевременного и качественного оказания паллиативной медицинской помощи в настоящий момент предоставляется возможность применения телемедицинских технологий, для организации консультаций как «врач – врач», так и «врач – пациент». В силу возможностей инновационных систем следует обсуждать внедрение данных технологий, в том числе, при организации мониторинга состояния пациента, находящегося на дому.

В этой связи разработка федеральной информационной системы, обеспечивающей взаимодействие федерального и регионального центров паллиативной помощи, управление потоками пациентов, расчет ресурсных потребностей паллиативной помощи (включая финансовые, кадровые, информационные, технические и аппаратные ресурсы), оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, образование врачей и пациентов, является, несомненно, актуальной и практически значимой задачей.

В настоящей статье авторы предлагают свой взгляд на требования к такой системе.

Ключевые слова: паллиативная медицина, цифровая медицина, телемедицина, интеллектуальные системы, электронная медицинская карта, виртуальная реальность.

¹ Статья 36 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Abstract

Palliative care is an actively developing area in the Russian health care system. According to the monitoring of medical organizations conducted by the Central research Institute of organization and Informatization of health of the Ministry of health of the Russian Federation, currently in the country there are about 15 thousand beds of palliative care for adults, including 2370 oncological and 251 visiting nursing service. Thus, informing about the possibilities of organizing such assistance in the subjects of the Russian Federation, its standardization and quality control of the provision are currently extremely urgent issues. Conditions of providing palliative medical care received extensions in connection with modification of the Federal law № 323-FZ of 21.11.2011 (edition of 06.03.2009 № 18-FZ) "About bases of protection of health of citizens in the Russian Federation" [1] and now it is provided in outpatient conditions, including at home, in the conditions of a day hospital and stationary conditions.

For timely and quality provision of palliative care is currently provided possibility of application of telemedicine technologies for both organizations of consultations "doctor-doctor" and "doctor-patient". Due to the possibilities of innovative systems, it is necessary to discuss the implementation of these technologies, including the organization of monitoring of the patient's condition at home.

In this regard, the development of a federal information system that provides interaction between federal and regional structures of palliative care, patient flow management, calculation of the resource needs of palliative medical care (including financial, personnel, information, technical and hardware resources), medical care using telemedicine technologies, education of doctors and patients is an urgent and practically significant task.

In this article, the authors offer their views on the requirements for such a system.

Key words: palliative medicine, digital health, telemedicine, intellectual systems, electronic health record, virtual reality.

Введение

Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания. Паллиативная медицинская помощь включает²:

- ♦ паллиативную первичную доврачебную медицинскую помощь;
- ♦ паллиативную первичную врачебную медицинскую помощь;
- ♦ паллиативную специализированную медицинскую помощь.

Паллиативная медицинская помощь взрослым оказывается фельдшерами и иными медицинскими работниками со средним медицинским образованием фельдшерских здравпунктов, фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий, иных медицинских организаций (их структурных подразделений), оказывающих первичную доврачебную медико-санитарную помощь. Паллиативная первичная врачебная медицинская помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами терапевтами-участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-специалистами медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и специализированную медицинскую помощь. Таким образом, следует отметить, что оказание ПМП в настоящий момент является прерогативой не только хосписов, отделений ПМП, отделений и домов сестринского ухода, выездных патронажных служб и кабинетов ПМП.

Для своевременного и качественного оказания паллиативной медицинской помощи необходимо предоставить возможность пациенту, его родственникам, опекунам найти правильное решение о том, как и где такую медицинскую помощь можно получить, а также как можно организовать помощь пациенту на дому, чтобы обеспечить ему надлежащий уход.

Ряд задач решаются общественными, благотворительными и некоммерческими организациями³, а также органами исполнительной власти в сфере здравоохранения⁴. Учитывая значимость проблемы, остро стоит вопрос разработки федеральной информационной системы, обеспечивающей взаимодействие федерального и регионального уровней оказания паллиативной медицинской помощи, управление потоками пациентов, расчет ресурсных потребностей паллиативной помощи (включая финансовые, кадровые, информационные, технические и аппаратные ресурсы), оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, образование врачей и пациентов.

Цель и задачи внедрения цифровых технологий в паллиативную медицинскую помощь

Целями применения цифровых методов в медицине являются управление потоками пациентов и организация медицинской помощи с применением цифровых технологий для пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

При этом важно достигнуть следующих результатов:

- ♦ обеспечение доступности и прозрачности для пациентов процесса получения паллиативной медицинской помощи;
- ♦ обеспечение наличия основных лекарственных препаратов, необходимых для лечения различных симптомов, в том числе болевого синдрома и иных тяжелых проявлений заболевания, расстройств;
- ♦ интеграция ПМП в деятельность всех уровней национальной системы здравоохранения с созданием необходимых механизмов финансирования и управления службой;
- ♦ укрепление и развитие кадрового ресурса ПМП, включая образование, формирование принципиально новых компетенций, в том числе навыков ком-

² Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера» <http://fond-vera.ru/>
³ Про паллиатив <https://pro-palliativ.ru>

⁴ Паллиативная медицинская помощь в Москве <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/health/default/card/95.html>

муникаций как медицинских, так и немедицинских работников, осуществляющих организацию оказания паллиативной медицинской помощи на всех этапах ее оказания; оказание содействия исследовательской деятельности в целях проведения оценки потребностей в ПМП и разработки эффективных стандартов и моделей предоставления услуг в условиях ограниченности ресурсов.

Задачи внедрения цифровых технологий представляются нам следующими:

- ♦ разработка концепции создания вертикально интегрированной информационной системы паллиативной медицинской помощи (ВИМИС Паллиатив) для учета пациентов, нуждающихся в ПМП;

- ♦ разработка требований к Федеральному реестру (базе данных) пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (ФРП ПМП), разработка прототипа ФРП ПМП, разработка нормативных документов по эксплуатации ФРП ПМП, проведение апробации;

- ♦ разработка требований к медицинской информационной системе обслуживания пациентов, нуждающихся в ПМП (МИС ПМП), разработка прототипа МИС ПМП, разработка нормативных документов, проведение апробации;

- ♦ разработка методологии дистанционного наблюдения за пациентами, нуждающимися в ПМП, требований к организации телемедицинского стационара на дому (включая создание реестра мобильных устройств, позволяющих проводить эффективный мониторинг состояния здоровья), нормативной документации, создание прототипа телемедицинской системы, проведение апробации;

- ♦ разработка методологии применения методов виртуальной и дополненной реальности для облегчения состояния пациентов, нуждающихся в ПМП, разработка прототипов решений, нормативной документации, проведение апробации;

- ♦ разработка требований к дистанционному обучению медицинских работников, участвующих в оказании ПМП, создание образовательных курсов, апробация образовательных модулей;

- ♦ разработка требований к portalу Федерального центра паллиативной медицинской помощи, разработка прототипа, проведение апробации;

- ♦ анализ информационных рисков и выработка предложений по их минимизации (защита персональных данных, идентификация и аутентификация медицинского работника и пациента и т.д.);

- ♦ формирование требований к ВИМИС Паллиатив, формирование пакета нормативных документов по эксплуатации системы, включая методологическое и организационное обеспечение процесса формирования единой системы ПМП в РФ, сбор, обработку и анализ статистических данных, показателей работы системы оказания ПМП взрослым и детям на территории РФ, порядок доведения нормативных документов до всех пользователей си-

стемы, требования к сотрудничеству с российскими и международными организациями по проведению совместных научных исследований и обмену опытом в области организации ПМП.

Результаты проекта будут использованы сотрудниками ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), региональными медицинскими организациями, осуществляющими ПМП. На рис. 1 представлены участники процесса оказания ПМП.

Рис. 1. Участники процесса оказания ПМП



Направления создания и развития ВИМИС Паллиатив

На базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России создана экспертная научная группа для выполнения НИР, в которую войдут организаторы ПМП, практикующие медицинские работники, аналитики в области цифровой медицины, разработчики приложений в области цифровой медицины, которые будут реализовывать поставленные задачи. При разработке концепции ВИМИС Паллиатив планируется провести анализ международного и отечественного опыта создания информационных систем в области оказания ПМП, Федерального сегмента ЕГИСЗ в Российской Федерации.

При разработке требований к ФПП ПМП планируется проанализировать опыт создания федеральных регистров в Российской Федерации (Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей,

рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом). Разработанный прототип информационной системы ведения ФРП ПМП, в тестовом режиме отработает сбор и передачу данных, защиту персональных данных, обработку, формирование отчетов, расчет финансовых потребностей в лекарственном и техническом обеспечении. Аprobация планируется к проведению на базе отделения паллиативной медицинской помощи 4 УКБ Сеченовского Университета.

Прототип МИС ППМП будет включать в себя не только ведение электронной медицинской карты (ЭМК), но и информационную систему наблюдения за работой медицинской сестры.

При разработке методологии дистанционного наблюдения за пациентами, нуждающимися в ПМП, будут разработаны требования к аппаратно-программному комплексу (АПК) дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациентов на дому. В состав АПК будут входить набор мобильных (компактных) медицинских устройств и программный комплекс управления устройствами. Методом эксперимента будет определен необходимый набор мобильных медицинских устройств, позволяющих достаточно точно определить состояние здоровья пациента, и лечащему врачу определить его состояние.

Из имеющегося арсенала аппаратно-программных решений, используемого в домашних условиях, можно выделить следующие решения, которые могут быть использованы для реализации поставленных задач.

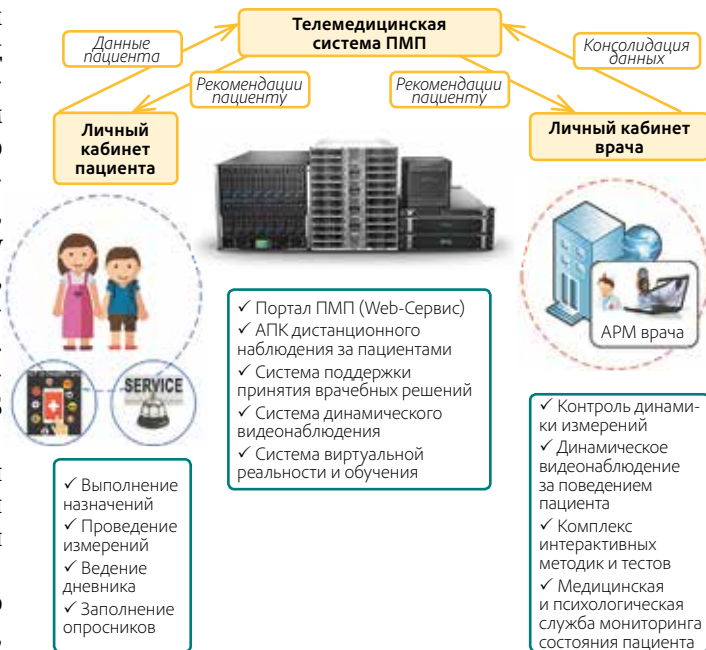
Программный комплекс управления устройствами будет включать следующие функции:

- ♦ управление подключением и эксплуатацией мобильных медицинских устройств (ММУ);
- ♦ сбор данных с устройств об общем состоянии пациента;
- ♦ визуализация данных на компьютере (планшете) пациента;
- ♦ передача данных лечащему врачу/медицинской сестре.

Возможен режим работы программы, когда данные вводятся вручную по показаниям ММУ.

Будет разработано рабочее место врача/медицинской сестры (рис. 2), оснащенное компьютером (планшетом), подключенным к сети Интернет, и программным обеспечением, позволяющим дистанционно управлять ММУ, принимать сигналы с этих устройств, визуализировать данные, обрабатывать их с применением математических методов, под-ключать систему поддержки принятия врачебных решений, обеспечивать проведение видеосеансов с пациентом, сохранять данные в электронной медицинской карте пациента. Система поддержки

Рис. 2. Общая схема работы телемедицинской системы



принятия врачебных решений (СППВР) должна мониторить значение показателей и предупреждать врача/медицинскую сестру при отклонениях от допустимых значений, обрабатывать полученные данные с применением математических методов (включая методы искусственного интеллекта), предоставлять их врачу в удобном для принятия решения виде требований к организации телемедицинского стационара на дому (включая создание реестра мобильных устройств, позволяющих проводить эффективный мониторинг состояния здоровья), нормативной документации. Прототип телемедицинской системы по наблюдению за пациентом планируется к апробации на примере 2–3 получающих помощь на дому.

Интересным направлением развития дистанционного наблюдения за пациентом планируется тестовая отработка возможности видеонаблюдения с автоматическим распознаванием положения пациента на кровати, а в дальнейшем с распознаванием манипуляций медицинских работников. На рис. 3 представлен фрагмент системы наблюдения за лежащим пациентом.

Рис. 3. Интеллектуальная система наблюдения за лежащим пациентом.



Система фиксирует положение пациента, время пребывания на каждом боку, падение с кровати. При превышении времени сигнализирует медицинской сестре.

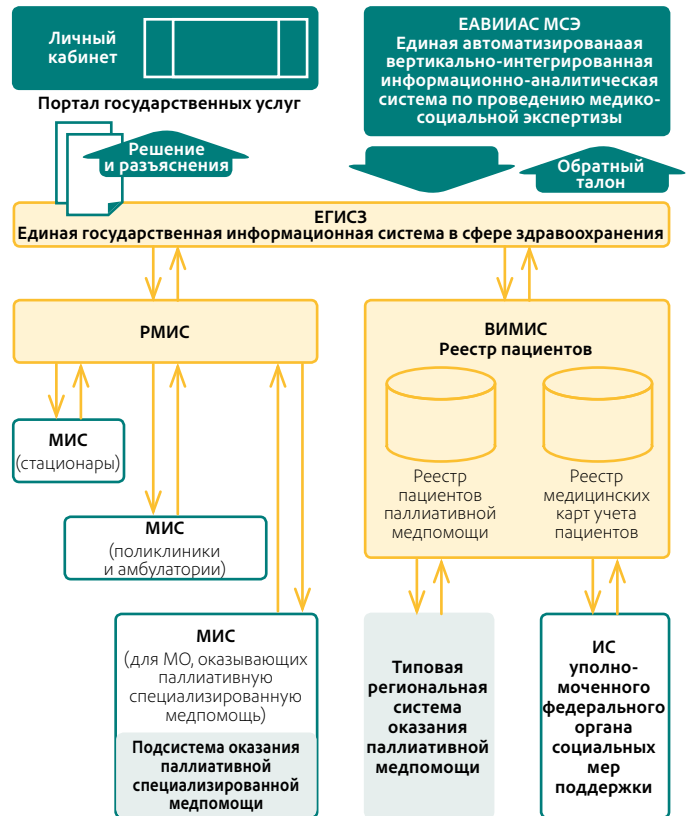
При разработке принципиально новых методологий применения виртуальной и дополненной реальности для облегчения состояния пациентов, нуждающихся в ПМП, будет проведен анализ международного опыта и предложены инновационные решения, прототипы которых, а также нормативная документация, будут апробированы в клинической практике.

По итогам проведенного научного исследования о применении цифровых технологий в паллиативной медицине будут сформированы требования к ВИМИС Паллиатив, которые будут представлены профессиональному сообществу и в Минздрав России. Для эксплуатации системы планируется сформировать пакет нормативных документов, включающих порядок применения системы, методические рекомендации. Место ВИМИС Паллиатив в Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) приведено на рис. 4.

Заключение

В результате выполнения описанных работ в Российской Федерации будут выработаны требования к вертикально интегрированной информационной системе паллиативной медицинской помощи, реализация которой позволит серьезно оптимизировать процесс направления на ПМП, организовывать ее на дому в виде телемедицинских технологий, при-

Рис. 4. Общенациональное единое информационное пространство ВИМИС PALLIUM



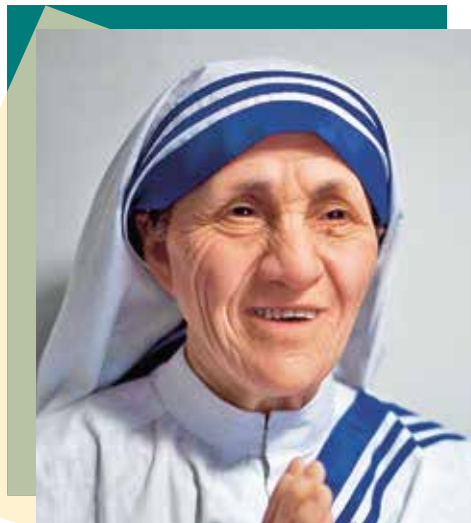
менять методы искусственного интеллекта, виртуальной реальности и повысить качество оказания паллиативной медицинской помощи.

Мать Тереза. Миссия любви

Арсений Еленин – обозреватель

Ее имя, давно ставшее нарицательным, мы часто используем в качестве примера полного самоотречения ради других, даже в ущерб себе. Однако сама мать Тереза вовсе не считала себя в чем-то ущемленной. Наоборот, она была уверена, что настоящее счастье – только в служении Господу, а значит, людям.

Любить весь мир – легко. Деятельно любить каждого человека – гораздо сложнее, особенно, если этот человек – старый, немощный, неопрятный, и к тому же безнадежно больной. Люди, занимающиеся благотворительностью, не понаслышке знают: собрать деньги на лечение детям довольно просто, а вот сделать то же самое по отношению к взрослым, а тем более пожилым, которые уже отжили свое, – куда труднее. И все-таки, по счастью, даже в нашем жестоком мире находятся люди, которые отдают все силы этой миссии. Но первым человеком, вступившим на этот благородный тернистый путь, была именно она – маленькая женщина родом из небольшого албанского городка, которую сегодня знает весь мир!



Каждый день – праздник!

Когда мать Терезу спросили, бывали ли у нее в жизни выходные или праздники, она ответила: «У меня каждый день – праздник!» И это говорила женщина, которая вставала ежедневно в 3.30 утра, тяжело работала по 16 часов в день, не считая ежедневных молитв, при этом скудно питалась и отвергала любые блага цивилизации. Откуда столько сил было в крошечной хрупкой женщине всего 150 см роста, к тому же не отличавшейся богатырским здоровьем? Ведь известно, что в своей жизни мать Тереза много и тяжело болела: страдала малярией, мучилась от тяжелого кашля и травм, а также от сердечной недостаточности (последние годы жила с кардиостимулятором). Нам остается только удивляться силе ее духа и воли. Сама же мать Тереза не видела в этом ничего удивительного и всегда неизменно одинаково отвечала о том, что помогает ей переносить тяготы и лишения. Ответом всегда были лишь два слова «Иисус Христос». «Мы служим Христу, которого видим в каждом страждущем нищем. Если мы молимся, то мы верим. Если верим, то любим. Если любим, то служим, – писала мать Тереза. – Мы – Миссионерки Любви, потому что «Бог есть Любовь». Мы призваны донести убогим и страждущим любовь, которой Бог возлюбил их». Однажды журналист, наблюдавший за тем, как трудится мать Тереза и сестры ее ордена Милосердия, не выдержал и воскликнул: «Я бы не сделал этого и за миллион долларов». «За миллион и я бы не сделала, – ответила мать Тереза, – только бесплатно! Из любви к Христу!»

Маленькая да удаленькая

На большинстве фотографий, где изображена эта маленькая сухошавая женщина с добрым морщинистым лицом и натруженными руками, она улыбается.

Легкий, оптимистичный нрав? Отчасти, но куда больше сознательный выбор. «Не думайте, что мой духовный путь усеян розами, – признавалась мать Тереза, – таких цветов здесь почти не бывает... Я хочу все время улыбаться Христу и людям, чтобы никто, даже Он, не заметил, как мне темно и больно». Просто зачастую кроме этой улыбки в распоряжении этой великой женщины больше не было ничего, что могло бы помочь облегчить страдания тех, кто доверился ей.

А еще известно, что помимо позитивного характера мать Тереза была отнюдь не робкого десятка. Однажды ночью в монастырь, где она находилась, забрались воры, и именно эта маленькая монашка сумела их прогнать. А в другой раз, когда она с сестрами шла по дороге и им навстречу выбежал бык, справиться с ситуацией тоже помогло лишь хладнокровие этой женщины. А когда в стране разгорелся кровавый религиозный конфликт, а в монастыре кончилась вся еда, кто же еще, как не она, мог вызваться отправиться за провиантом? И разумеется, ей удалось вернуться обратно в монастырь, и не с пустыми руками. Солдаты, которые встретились ей на пути, выслушав историю монахини, довели ее до обители, подарив несколько мешков риса. В последующем матери Терезе пришлось пережить еще немало опасных ситуаций, но самообладания и силы духа она никогда не теряла.

Родом из детства

Настоящее имя матери Терезы – Агнес Гондже Бояджиу. Девочка родилась в городе Скопье, в Македонии 26 августа 1910 года. Она была младшим ребенком в довольно зажиточной и очень религиозной католической семье косовских албанцев Дранфиле и Николы Бояджиу. Помимо Агнес родители воспитывали ее сестру Агату и брата Лазаря.

Отец семейства был совладельцем крупной строительной фирмы и успешным торговцем и при этом очень образованным и много чем интересующимся человеком, к тому же полиглотом и патриотом, главой албанского освободительного движения. Мама будущей святой была красавица и очень добрая женщина, к тому же рукодельная. Сама мать Тереза вспоминала свое детство с благодарностью и радостью, ведь ее семья была не просто набожной, но очень крепкой и дружной. Все дети прекрасно учились. Всей семьей вместе ежедневно ходили в костел. Девочки пели в церковном хоре (Агнес – сопрано, а Агата – вторым голосом).

Малышка Агнес была любимицей своих родных – пухленькая, очень смешливая и розовая, как бутон цветка, недаром в семье ее звали просто «гонджа», что по-албански значит «бутон». Да еще какая способная! Лучшая ученица в классе, она пела в хоре, играла на гитаре, писала стихи и рассказы, которые даже печатались в местной газете. Как такую не любить! Однако родители ни ее, ни других детей не баловали. Наоборот, с самых ранних лет приучали помогать нуждающимся: радушно принимали в своем доме бедных, раз в неделю навещали в городе больных, относили нищим еду и одежду. Семейное счастье разбилось в день, когда убили отца и мужа. Юной Агнес в то время было всего 9 лет. Ее матери, оставшейся с тремя детьми на руках, пришлось несладко, она много работала, но при этом никогда не забывала о других: ухаживала за соседкой, страдавшей алкоголизмом, а еще помогала вдове с шестью детьми. А когда та умерла, шестеро сиротевших ребят так и остались жить в доме Дранфиле и ее детей.

Уроки милосердия

Такое воспитание не могло пройти даром. Не случайно и брат и сестра Агнес Бояджиу выросли прекрасными, образованными людьми. Сестра стала переводчиком, брат – военным. Но младшая дочь выбрала себе другую стезю. Еще в 12 лет она почувствовала свое призвание – служить Богу и помогать тем, кому эта помощь нужна больше всего. Однако просто молиться в монастырских стенах она считала недостаточным, ей требовалось деятельное милосердие. Поэтому, окончив школу, она отправилась в Ирландию и там вступила в монашеский орден. В 21 год приняла постриг, выбрав себе имя Тереза в честь французской монахини Терезы из Лизье, а затем отправилась в Калькутту обучать истории и географии девочек в женской школе Святой Марии. Добрая и энергичная учительница быстро снискала любовь своих учениц, которые даже стали звать ее мамой. Молодая монахиня учила детей не только наукам, но и милосердию: она водила своих подопечных в госпитали и трущобы, где они вместе помогали больным и нищим. Именно там молодая

Тереза впервые столкнулась с ужасающей нищетой Калькутты. Спустя время она приняла решение оставить монастырь, так как услышала голос, который приказал ей начать жить среди бедных.

Ей было 38 лет, когда вместо монашеских одежд она надела на себя белое сари, купленное в лавке за 4 рупии и собственноручно украшенное голубой каймой, а также распятием, приколотым к плечу. Это одеяние стало символом того призвания, которое мать Тереза выбрала раз и навсегда и осталась ему верной на всю долгую жизнь.

Последний приют

Окончив курсы медсестер, сестра Тереза пошла в самое запущенное бедняцкое гетто Моти Джил, где она помогала нищим, чем могла. Те были потрясены таким отношением к себе белой женщины. Вскоре на помощь Терезе пришли и другие сестры. В том числе бывшие ученицы школы при монастыре Лорето, которые стали одними из первых сестер нового ордена миссионерок любви.

Судьбоносным моментом в жизни матери Терезы стала поистине ужасающая история, приключившаяся с ней в 1946 году. В тот день сестре Терезе пришлось стать свидетельницей дикой картины. К воротам городской больницы Калькутты сын привез на тачке умирающую от лепры мать. Он выгрузил тело старухи, покрытое струпами и кое-где объединенное мышами, прямо посреди мостовой, рядом с помойной канавой. От несчастной отказались все больницы, так как ни денег, ни страховки у нее не было. Сестра Тереза попыталась помочь женщине, но поначалу не смогла выносить ужасающий запах больного тела. Она стала неистово молиться Богу, чтобы тот помог ей справиться со слабостью. И Бог помог ей, укрепив в вере и придав моральных сил. Сестра Тереза вымыла нищенку, ласково поговорила с ней, и та умерла с улыбкой на устах. Потрясенная этим случаем, монахиня попросила муниципалитет выделить ей место, куда можно было бы свозить умирающих, за которыми было некому ухаживать.

Бывшая комната матери Терезы в ее доме в Калькутте, Западная Бенгалия, Индия



Живя как звери, умереть как ангелы

Так в 1952 году в калькуттском районе Калигхат, где находилось святилище богини Кали, возник «дом для умирающих бедняков». Его называли «Нирмал Хридай», что в переводе с хинди означает «чистое сердце». Сама мать Тереза называла этот дом «мое чистилище». Именно этот дом стал прообразом современных хосписов. Сестры приносили туда неизлечимо больных людей: стариков и старух, искалеченных и больных детей, прокаженных, которых находили лежавшими на земле у сточных канав. И в этом доме эти несчастные люди впервые ощущали себя окруженными заботой и любовью, где хотя бы конец их жизни был достойным и человеческим. Мать Тереза всегда стремилась быть рядом с теми, кто страдает, беден, болен, одинок. Она была уверена, что каждый человек достоин милосердия и любви: и Божьей, и человеческой.

Однажды она подобрала человека, валявшегося на пыльной обочине дороги. Его тело было покрыто червями. Сестра Тереза дотащила его до хосписа, потратила много времени, чтобы его отмыть. Вскоре он умер, но перед смертью сказал: «Сестра, я возвращаюсь домой – к Богу». Мать Тереза вспоминала, что никогда не видела такой счастливой улыбки, как на лице того умирающего. «Красивая смерть, – говорила мать Тереза, – это когда люди, которые жили как животные, могут умереть как ангелы...»

За 40 с лишним лет существования домов для умирающих монахини ордена Сестер милосердия подобрали с улиц Калькутты 54 тысячи человек. Мать Тереза говорила: «Есть то, что нужно этим людям даже больше, чем пища и крыша над головой: понимание того, что они кому-то нужны, кем-то любимы». Самой тяжелой и неизлечимой болезнью, которая может обрушиться на людей, мать Тереза считала то, что люди становятся никому не нужными. «И эта болезнь, от которой нет лекарства, встречается повсюду, – сокрушалась она, – как в бедных, так и в богатых странах». Увы, и сегодня эта болезнь – не редкость.

Для нелюбимых, отверженных и брошенных

Мать Тереза пыталась неистово бороться с общественным мнением, существующим в Индии, относительно людей, больных лепрой (или проказой). Эта болезнь там считалась не столько недугом, сколько наказанием, посылаемым Богом. От больного отворачивались все, в том числе члены семьи. Поэтому вид умирающих от проказы в канавах людей был обычным городским пейзажем в Калькутте, где в то время насчитывалось более полумиллиона больных лепрой. Мать Тереза пыталась объяснять, что про-

«Шишу Бхаван» – первый приют
для брошенных детей в Калькутте,
основан матерью Терезой в 1955 году



каза – это не проклятие, а обыкновенная болезнь, но ее никто не слушал. Тогда она стала создавать поселения для прокаженных, где сами больные строили для себя хижины из бамбука, изготовляли себе одежду и даже сувениры на продажу. Тереза организовала кампанию под названием «Прикоснись своей добротой к прокаженному», благодаря которой удалось собрать средства, на которые был организован лепрозорий, названный «Шанти Нагар», что в переводе означает «Город Мира». В этом городе жили вместе прокаженные и волонтеры. Со временем правительство Индии высоко оценило труд и заботу матери Терезы; в сентябре 1962 года она была награждена орденом «Великолепный лотос».

В 1955 году мать Тереза основала первый приют для сирот под названием «Шишу Бхаван», что в переводе означает «Дом детей», где брошенных детей кормили, давали кров, лечили и учили. Воспитанников для этого сиротского дома сестры милосердия и сама мать Тереза находили прямо на улицах и обочинах дорог, вырывали из мусорных ящиков, из-под гнилых овощей, доставали из канав. Часто это были новорожденные малыши, преимущественно девочки, выброшенные своими родителями как ненужный хлам. Впоследствии многие из спасенных крошек были усыновлены по всему миру. Всего же мать Тереза основала более 60 школ, приютов и домов для умирающих по всему миру.

Не уничтожайте жизнь!

С появлением СПИДа мать Тереза стала создавать приюты и больницы для таких больных. Первый из них был открыт накануне Рождества 1985 года в Нью-Йорке. По просьбе матери Терезы туда были переведены трое умирающих от этой болезни заключенных американских тюрем. На стене при входе в приют было написано: «Жизнь – это шанс, не упusti его. Жизнь – эта красота, удивляйся ей. Жизнь – это мечта, осуществи ее. Жизнь – это долг,

исполни его. Жизнь – это игра, так играй! Жизнь – это любовь, так люби. Жизнь – это тайна, разгадай ее. Жизнь – это трагедия, выдержи ее. Жизнь – это приключение, решишь на него. Жизнь – это жизнь, спаси ее! Жизнь – это счастье, сотвори его сам. Жить – стоит. Не уничтожай свою жизнь!»

Также эта великая женщина боролась против аборт, считая их величайшим злом современного мира, войной, которую ведут матери против своих детей. Она даже ездила в Боснию уговаривать женщин, забеременевших в результате жестоких изнасилований во время военных действий, не делать аборт, а родить этих нежеланных детей и отдать ей. А она позаботится о каждом таком малыше.

«Мои люди»

Поначалу орден Сестер милосердия объединял всего 12 членов. Больных и умирающих было много, а денег не было совсем. Что-то жертвовали благотворители, но этого не хватало. А Ватикан не торопился оказывать миссионерше финансовую помощь. Кое-что сестры получали от благотворительных организаций или ходили по домам, где им отдавали лекарства с истекшим сроком годности, остатки еды и обноски. И хотя достаточных средств, лекарств и обезболивающих у ордена Сестер милосердия не было, облегчать тяжелые страдания больных помогали вера и любовь. Постепенно мир менялся и благотворительность перестала быть чем-то необычным. Состоятельные люди все охотнее жертвовали большие суммы ордену миссионерок любви.

С 1965 по 1971 годы по всему миру стали открываться новые дома для страждущих: в Африке, Австралии, Европе. Мать Тереза также ездила в зоны катастроф и войн: посещала палестинские лагеря беженцев в Ливане, Эфиопию во время засухи, Гватемалу после землетрясения, Чернобыль и Спитак, где открыла дом милосердия



Мать Тереза расспрашивает бедного человека в Калькутте. Октябрь 1979 года

для пострадавших от землетрясения, Боснию и Герцеговину. В 1982 году во время осады Бейрута эта смелая женщина убедила армию израильтян и палестинских партизан прекратить перестрелку, чтобы дать ей время вывезти из госпиталя 37 детей. Ее деятельность не осталась незамеченной. В 1962 году ей была вручена премия Падмашри. В 1964 году папа Павел VI подарил ей шикарный лимузин. Машину она тут же продала, а на вырученные деньги построила очередной приют. В 1971 году мать Тереза получила Ватиканскую премию Мира имени папы Иоанна XXIII, а также награду «Добрый самаритянин» в Бостоне. Была удостоена высшего индийского ордена «Бхаратратна» и золотой медали советского Комитета защиты мира. Наконец, в 1979 году за огромный вклад в миссионерскую работу ей вручили Нобелевскую премию мира «За деятельность в помощь страждущему человеку». Средства, которые должны были быть потрачены на банкет, мать Тереза попросила передать «моим людям». Конечно, в виду имелись не коллеги по ордену, а те самые – страждущие и больные, во имя которых она и жила. На деньги от премии мать Тереза устроила рождественский ужин для 2 тысяч калькуттских бедняков. Кстати, медаль нобелевского лауреата она тоже продала, ведь на 10 тысяч рупий можно было купить столько всего полезного для тех, кому нужнее!

5 сентября 1997 года мать Тереза умерла от остановки сердца, оставив после себя только два сари, Библию, молитвенник и несколько дневников. Проводить ее в последний путь вышло полтора миллиона человек, среди которых были как видные политические и религиозные деятели, так и те, кому мать Тереза посвятила жизнь – «ее люди». Им она и оставила главное свое наследие – орден Милосердия, который вырос в корпорацию из 300000 сотрудников, работающих по всему миру для того, чтобы никто на земле не чувствовал себя ненужным и покинутым.



Мать Тереза благославляет мать и ребенка в Калькутте. 23 декабря 1971 года

Требования к статьям для авторов

Редакция журнала «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь» принимает к публикации материалы по теоретическим и клиническим аспектам, клинические лекции, оригинальные обзорные статьи, случаи из практики, рецензии и др., по темам: паллиативная медицина, паллиативная и хосписная помощь.

При направлении работ в редакцию просим соблюдать следующие правила:

1. Статьи принимаются на русском и английском языках.
2. Статья предоставляется в электронной версии и в распечатанном виде (1 экземпляр). Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами.
3. На титульной странице указываются: полные ФИО, звание, ученая степень, место работы (полное название учреждения и адрес) и должность авторов, номер контактного телефона и адрес электронной почты.
4. Перед названием статьи указывается УДК.
5. Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полупетельный межстрочный интервал; ширина полей – 2 см. Каждый абзац должен начинаться с красной строки, которая устанавливается в меню «Абзац» (не использовать для красной строки функции «Пробел» и Tab). Десятичные дроби следует писать через запятую. Объем статьи – до 24 страниц машинописного текста (для обзоров – до 30 страниц).
6. Оформление оригинальных статей должно включать: название, ФИО авторов, организацию, резюме и ключевые слова (на русском и английском языках), введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы. Возможно авторское оформление статьи (согласуется с редакцией).
7. Прилагаемое резюме (аннотация): объем 250–300 слов, ключевые слова. В реферате дается краткое описание работы. Выделяются разделы: цель, материалы и методы, результаты и выводы. Он должен содержать только существенные факты работы, в том числе основные цифровые показатели и краткие выводы.
8. Название статьи, ФИО авторов, название учреждения, резюме и ключевые слова должны быть представлены на русском и английском языках.
9. Для каждого автора целесообразно указать:
 - а) SPIN-код в e-library (формат: XXXX-XXXX),
 - б) Researcher ID (формат: X-XXXX-20XX),
 - в) ORCID iD (XXXX-XXXX-XXXX-XXXX).
10. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, величин и терминов допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте

при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

11. Таблицы должны быть выполнены в программе Word, компактными, иметь порядковый номер, название и четко обозначенные графы. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

12. Диаграммы оформляются в программе Excel. Должны иметь порядковый номер, название и четко обозначенные приводимые категории. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках согласно пристатейному списку литературы, оформленному в соответствии с ГОСТом и расположенному в конце статьи. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы по мере их упоминания. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В списке литературы указываются: а) для книг – фамилия и инициалы автора, полное название работы, город (где издана), название издательства, год издания, количество страниц; б) для журнальных статей – фамилия и инициалы автора (-ов; не более трех авторов), название статьи, журнала, год, том, номер, страницы «от» и «до»; в) для диссертации – фамилия и инициалы автора, полное название работы, докторская или кандидатская диссертация, место издания, год, количество страниц.

14. В тексте рекомендуется использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов пишутся с большой буквы.

15. Статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Редакция оставляет за собой право научного редактирования, сокращения и литературной правки текста, а также отклонения работы из-за несоответствия ее требованиям и/или тематике журнала.

16. О рукописях, не принятых к печати, авторы информируются, текст рукописи не возвращается.

17. Редакция не принимает на себя ответственности за нарушение авторских и финансовых прав, произошедшее по вине авторов присланных материалов.

Статьи направляются письмом по адресу:

Россия, 125124, г. Москва, 5-я улица Ямского поля, д. 7, стр. 2
Издательский дом «Стриж Медиа»

**Российский научно-практический журнал
«PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь»**

№ 2, июнь 2019

**Главный редактор
НЕВЗОРОВА Д.В.**



Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре.
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77-73615 от 05.10.2018

Периодичность издания – 4 раза в год

**Учредитель и издатель
ООО Издательский дом «Стриж Медиа»**

Адрес редакции и издательства:
125124 Россия, г. Москва, 5-я улица Ямского поля, д. 7, стр. 2
Генеральный директор **Олеринская Т.Г.**

Главный редактор **Кукушева Т.Е.**

Главный художник **Кузнецова Е.А.**

Контакты: 8-495-252-75-31, tkukusheva@strizhmedia.ru
Отпечатано в ОАО «Подольская фабрика офсетной печати»
142100 г. Подольск, Ревпроспект, д. 80/42.

Заказ 02310-19. Тираж 1000 экз.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале
«Pallium: паллиативная и хосписная помощь», возможна только с разрешения редакции.

© ООО ИД «Стриж Медиа», 2018



АССОЦИАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УЧАСТНИКОВ
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

IV Образовательный паллиативный медицинский форум

2019

- | | |
|------------|---|
| 21 февраля | Северо-Западный федеральный округ,
Санкт-Петербург |
| 21 марта | Южный федеральный округ,
Волгоград |
| 18 апреля | Приволжский федеральный округ,
Оренбург |
| 30 мая | Центральный федеральный округ,
Рязань |
| 5 сентября | Дальневосточный федеральный округ,
Якутск |
| 10 октября | Северо-Кавказский федеральный округ,
Махачкала |



2019

Образовательные мероприятия

- | | |
|---------------|--|
| 30–31 октября | V Конференция с международным участием
«Развитие паллиативной помощи взрослым и детям»,
Москва |
| 5–6 декабря | V Конференция с международным участием
«Роль медицинской сестры в паллиативной помощи»,
Москва |

Следите за информацией о наших мероприятиях на сайте www.pro-hospice.ru и в информационной рассылке.
Подписаться на рассылку новостей можно на нашем сайте
или заполнив анкету у представителей Ассоциации на мероприятиях.

Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи – некоммерческая организация, объединяющая специалистов, пациентов и их родственников, а также медицинские, благотворительные и пациентские организации.

Стать членом ассоциации можно, заполнив заявку на сайте
www.pro-hospice.ru



«Жизнь — это трагедия,
когда видишь ее крупным планом,
и комедия, когда смотришь на нее издали»

Чарльз Спенсер Чаплин



Подписка на журнал
«PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь»
по электронному каталогу «Почта России»

Подписной индекс ПР394