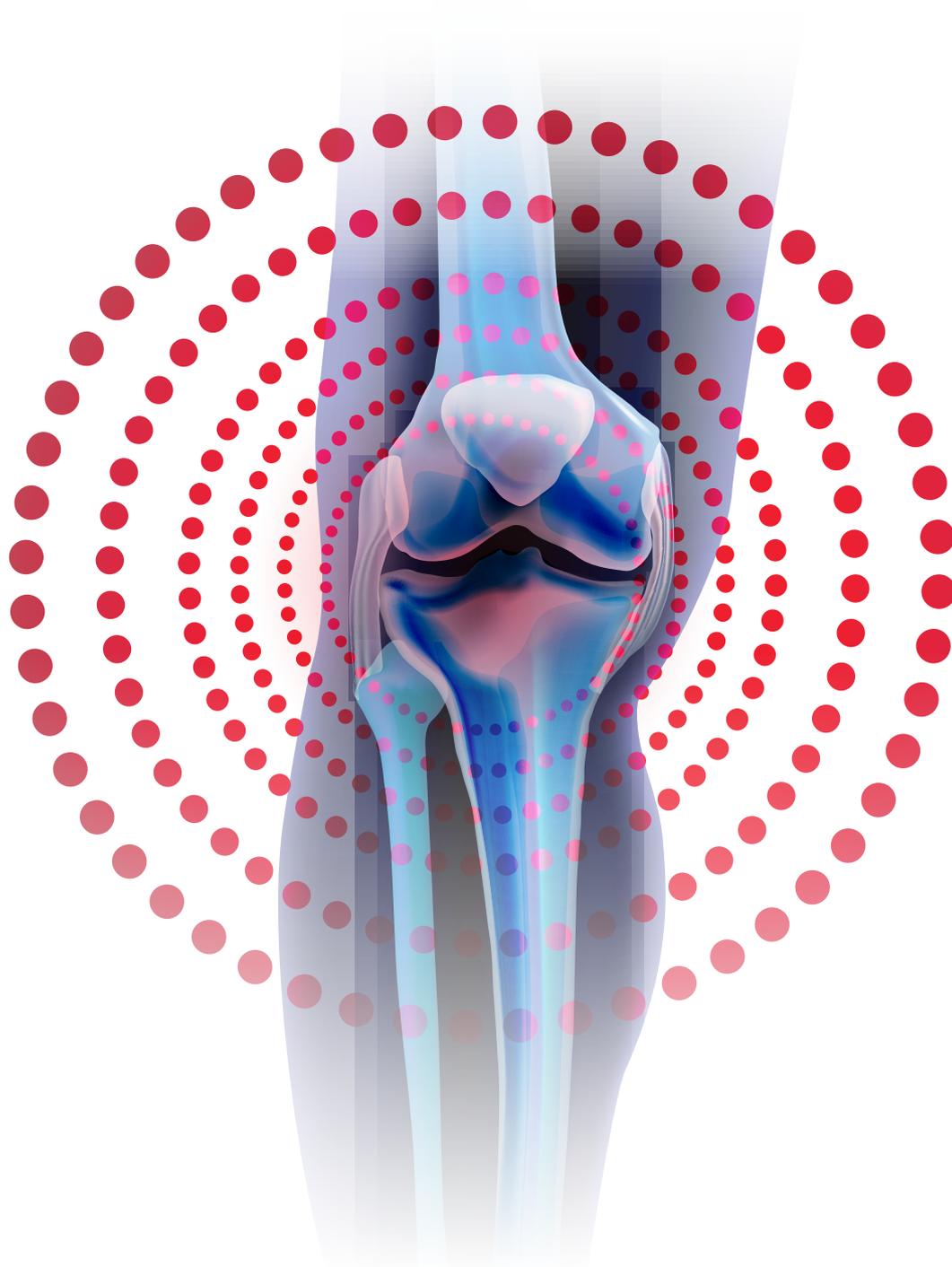




ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ





ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

ТОМ 1 № 4, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., академик РАН, Ярославль, Россия

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Сычев Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдрахманов М. Ж., к. м. н., Алматы, Казахстан
Аметов А. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Арабидзе Г. Г., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Арутюнян Л. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Бараташвили Т. К., к. биол. н., Ярославль, Россия
Благовестнов Д. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вардадян А. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вечорко В. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Герасименко М. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демидова Т. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демикова Н. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Замерград М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Заплатников А. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Застрожин М. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Захаренко А. Г., к. м. н., доцент, Минск, Беларусь
Захарова И. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зиганшина Л. Е., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зыков В. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зурдинова А. А., д. м. н., проф., доцент, Бишкек, Кыргызстан
Иващенко Д. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ильин М. В., д. м. н., проф., доцент, Ярославль, Россия
Карпова Е. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Кицул И. С., д. м. н., проф., РАН, Иркутск, Россия
Куликов С. В., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Кюрегян К. К., д. биол. н., проф., РАН, Москва, Россия
Лаврентьева Л. И., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Левин О. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Литвинов И. И., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Ломакин Н. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лоранская И. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Любошевский П. А., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Лядов В. К., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Мазанкова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Максимов М. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Малинникова Е. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Маскова Г. С., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Маслоков П. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Матвеев А. В., к. м. н., доцент, Москва, Россия
Милованова О. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Мирзаев К. Б., д. м. н., Москва, Россия
Митьков В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Михайлов М. К., д. м. н., проф., Казань, Россия
Мосолов С. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Некоркина О. А., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Ненашева Н. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Никитин Е. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Николенко В. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Омельяновский В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Остроумова О. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Подзолкова Н. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Потапов М. П., к. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Пыков М. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ройтман А. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Рыжкин С. А., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Сафина А. И., д. м. н., проф., Казань, Россия
Сидоров А. В., д. м. н., Ярославль, Россия
Синицина И. И., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия

Ситников И. Г., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Ситникова Е. П., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Соколов Ю. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сон И. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Староверов И. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Торопыгин С. Г., д. м. н., проф., Тверь, Россия
Тюрин И. Е., д. м. н., Москва, Россия
Ушаков Р. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Филиппов И. В., д. б. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Холодова И. Н., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Чеботарёва Т. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Челнокова О. Г., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Чжан Цзыцян, Москва, Россия
Шагинян Г. Г., д. м. н., проф., Москва, Россия
Шкрёбо А. Н., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шорманов И. С., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шутов Е. В., д. м. н., проф., Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абакаров С. И., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Бровкина А. Ф., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Лоран О. Б., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Мошетева Л. К., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Новиков Ю. В., д. м. н., проф., академик РАН, Ярославль, Россия
Пискунов Г. З., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Поддубная И. В., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Ревильвили А. Ш., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Франк Г. А., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Хасанов Р. Ш., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Казань, Россия
Шабунин А. В., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Выпускающий редактор:

Белюсов Дмитрий Юрьевич

Генеральный директор

ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

✉ clinvest@mail.ru; ☎ +7 (926) 568-17-35

Ответственный за выпуск:

Афанасьева Елена Владимировна

Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»

🌐 www.Izdat-Oki.ru; ☎ +7 (916) 986-04-65; ✉ eva88@list.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

Учредители:

Ярославский государственный медицинский университет;

Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования;

ООО «Издательство ОКИ».

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 29 декабря 2022 г.

№ Эл № ФС77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).

Выпуск том 1 № 4, 2023 г. подписан в печать: 25.12.2023.

NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка

сайта www.Patient-Oriented.ru на платформе PKP OJS.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

ДРУГИЕ ПРОЕКТЫ ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

САЙТЫ

clinvest.ru

pharmacokinetica.ru

pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

myrwd.ru

antibiotics-chemotherapy.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакогенетика и фармакогеномика

Реальная клиническая практика: данные и доказательства

Антибиотики и химиотерапия

WEB-порталы

HealthEconomics.ru

Izdat-Oki.ru

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Патоморфоз в клинической практике <i>Хохлов Л. К.</i>	1
Будущее развитие прецизионной и персонализированной медицины <i>Белоусов Д. Ю.</i>	8

ХИРУРГИЯ

О дивертикулярной болезни толстой кишки <i>Рыбачков В. В., Дряженков И. Г., Красильникова (Таратынова) З. В., Кабанов Е. Н., Тевяшов А. В., Дубровина Д. Е., Авакян Е. И.</i>	15
--	----

УРОЛОГИЯ

Конкремент мочевого пузыря на фоне этапного лечения экстрофии (клинический случай) <i>Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Соловьёв А. С., Гарова Д. Ю., Морозов Е. В., Соколов С. В., Смирнова К. С.</i>	24
---	----

РЕВМАТОЛОГИЯ

Отёк костного мозга при остеоартрите коленного сустава <i>Носков С. М., Снигирева А. В., Паруля О. М., Шепеляева Л. С., Микрюков А. А.</i>	29
---	----

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Конституциональные особенности, функциональная и физическая подготовленность юношей в годичном цикле силовой тренировки <i>Гудимов С. В., Осетров И. А., Плещёв И. Е., Кроликов Ю. В.</i>	43
---	----

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Новые взгляды на этику и право клинических исследований <i>Копейкин П. А.</i>	48
--	----

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обновление перечня потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста: критерии STOPP/START версии 3 <i>Кирилочев О. О., Сычев Д. А.</i>	53
--	----

ИСТОРИЯ

К истории Ярославской ревматологии (посвящается 100-летию со дня рождения академика В. А. Насоновой) <i>Шилкина Н. П., Баранов А. А.</i>	67
--	----

РЕЦЕНЗИЯ

Рецензия на монографию Ярового С. К., Хохлова А. Л. «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии» <i>Колбин А. С.</i>	74
---	----

CONTENTS

ACTUAL REVIEW

- Pathomorphosis in clinical practice
Khokhlov LK 1
- Future developments in precision and personalized medicine
Belousov DYu 8

SURGERY

- About diverticular colon disease
Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Krasilnikova (Taratynova) ZV, Kabanov EN, Tevyashov AV, Dubrovina DE, Avakian EI 15

UROLOGY

- Bladder concretion against the background of staged treatment of exstrophy (clinical case)
Shormanov IS, Shedrov DN, Soloviev AS, Garova DYu, Morozov EV, Sokolov SV, Smirnova KS.. 24

RHEUMATOLOGY

- Edema of the bone marrow in osteoarthritis of the knee joint
Noskov SM, Snigireva AV, Parulya OM, Shepelyaeva LS, Mikryukov AA 29

PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

- Constitutional features, functional and physical readiness of young men in the annual cycle of strength training
Gudimov SV, Osetrov IA, Pleshchev IE, Krolikov JuV 43

BIOMEDICAL ETHICS

- New perspectives on the ethics and law of clinical research
Kopeikin PA 48

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- An update on set of criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: STOPP/START version 3
Kirilochev OO, Sychev DA 53

HISTORY

- On the history of Yaroslavl rheumatology (dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician V.A. Nasonova)
Shilkina NP, Baranov AA 67

BOOK REVIEW

- Review of the monograph by Yarovoy S.K., Khokhlov A.L. "Practical issues of rational antibacterial therapy"
Kolbin AS 74

Патоморфоз в клинической практике

Хохлов Л. К.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Рассмотрение патоморфоза позволяет оценить роль различных факторов в возникновении, патогенезе, в конкретных проявлениях, содержании патологии, определить границы хронологической динамики, видоизменения её и, соответственно, ориентировать мероприятия терапевтической и профилактической направленности.

Актуальность данной проблемы вызвана, быстро нарастающими переменами, которые происходят в жизни современного общества, с обилием источников информации, с нарастающей активностью медицинских служб по охране здоровья населения, с ростом и доступностью терапевтических возможностей современной медицины.

Ключевые слова: патоморфоз; клиническая практика; патогенез; охрана здоровья населения; нозология

Для цитирования: Хохлов Л.К. Патоморфоз в клинической практике. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2023;1(4):1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0026>

Поступила: 23.10.2023. **В доработанном виде:** 08.11.2023. **Принята к печати:** 01.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Pathomorphosis in clinical practice

Leonid K. Khokhlov

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The consideration of pathomorphosis makes it possible to assess the role of various factors in the occurrence, pathogenesis, specific manifestations, and content of pathology, to determine the boundaries of chronological dynamics, its modification, and, accordingly, to orient therapeutic and preventive measures.

The urgency of this problem is caused by the rapidly increasing changes that are taking place in the life of modern society, with an abundance of information sources, the increasing activity of medical services to protect the health of the population, and the growth and accessibility of therapeutic possibilities of modern medicine.

Keywords: pathomorphosis; clinical practice; pathogenesis; public health; nosology

For citation:

Khokhlov LK. Pathomorphosis in clinical practice. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2023;1(4):1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0026>

Received: 23.10.2023. **Revision received:** 08.11.2023. **Accepted:** 01.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Актуальность

Термин патоморфоз применил Линдеман В.К. в 1910 году для обозначения различных приспособительных структурных изменений в живом организме [1]. Но действительно в современном понимании этот термин в 1929 году впервые употребил Гелльпах В. (Hellpach W., 1950 г.) — первоначально для обозначения изменений клинической и морфологической картины сифилиса под воздействием химиотерапии [2]. Патоморфоз приобрёл значение важной проблемы с 40-60-х годов XX столетия, когда убедились, что речь здесь идёт о существенных сдвигах в нозологии.

Из авторов, которые не только доказали обоснованность термина патоморфоз, но и определили границы его понимания, следует назвать Доерра В. (Doerr W., 1956 г.) [3]. В отечественной литера-

туре понятие патоморфоза стало распространяться после работ Рапопорта Я.Л. (1962 г.) [4]. Актуальность проблемы патоморфоза обусловлена, несомненно, теми эпохальными быстро нарастающими переменами, которые происходят в жизни людей в наше время, с современными цивилизационными процессами, с обилием источников информации, с нарастающей активностью медицинских служб по охране здоровья населения, с ростом и доступностью терапевтических возможностей медицины.

Патоморфоз стойкое и существенное изменение клинической картины, патогенетических механизмов и патоморфологических признаков болезней под влиянием различных воздействий, — по сравнению с их классическими проявлениями [5].

Систематика патоморфоза строится на различных критериях. Условно для удобства изло-

жения эти критерии сведены здесь в девять групп (см. табл.).

Таблица. Систематика патоморфоза		
Критерии	Разновидность	Характеристика
I. По устойчивости, длительности	1. Кратковременный	Динамика болезни в процессе терапии
	2. Долговременный	Собственно патоморфоз
II. По терапевтической оценке	1. Положительный	Улучшение состояния в процессе лечения
	2. Отрицательный	Патология терапии
III. По интерпретации	1. Ложный	Новое, основанное на результатах современных исследований понимание проявлений и уровней патологии
	2. Истинный	Объективно, в истинном виде, наступающие отклонения в патологии от типовых проявлений и течения
IV. По охвату патологии	1. Общий патоморфоз (интернозоморфоз)	Изменение всей панорамы болезней и летальности, всей нозологической системы или групп нозологических единиц
	2. Частный нозоморфоз (интранозоморфоз)	Изменение определённой нозологической единицы
V. По уровню, характеру проявления	1. Клинический	Изменение клинической картины:
	а) интердинамичный	Изменение соотношения между формами течения
	б) интрадинамичный	Изменение последовательности развития синдромов в рамках той или иной формы течения
	в) интерсиндромальный	Изменение соотношений в составе синдромов
	г) интрасиндромальный	Изменение симптоматики в рамках конкретного синдрома
	2. Социально-психологический	Изменение социальных характеристик (социально-трудовой, семейно-бытовой адаптации, условий возникновения и характера девиаций поведения)
	3. Патогенетический	Изменение патогенетических механизмов
VI. По форме и качеству клинических проявлений	1. Гомогенный	В пределах типовых проявлений, свойственных данной нозологической единице
	2. Гетерогенный	Возникновение обычно не свойственных данной нозологической единице проявлений
VII. По времени проявления	1. Ранний	Возникает в процессе терапии
	2. Поздний	Наступает после окончания лечения
VIII. По обратимости	1. Обратимый	Возврата болезни к её классическим формам и проявлениям
	2. Необратимый	
IX. По этиологии	1. Спонтанный (естественный)	В результате естественной эволюции болезней:
	а) конституционально-генетический	В результате изменения конституционально-генетических свойств организма, внутренних условий болезни, особенностей половой принадлежности
	б) возрастной	Вследствие изменения возрастной структуры больных
	2. Индуцированный	Под влиянием внешних факторов:
	а) экологический	В результате изменений физических и биологических условий жизни, среды обитания
	б) социогенный	Под влиянием социальных факторов
	в) терапевтический (лекарственный, фармакогенный)	В результате терапии
г) коморбидный	Под влиянием интеркуррентных заболеваний, травм, интоксикаций	



Первая группа критериев — по устойчивости, длительности: выделяется патоморфоз долговременный и кратковременный (Авруцкий Г.Я., 2014 г.) [6]. Долговременный патоморфоз и есть патоморфоз в традиционном понимании, т. е. это именно стойкие, существенные изменения в патологии. Под кратковременным патоморфозом понимается то, что иначе именуется как динамика болезни в ходе лечения. Необходимо продолжительное и массовое изучение хронологической динамики изменений, чтобы оценить степень их стабильности: перемены кратковременные или долговременные?

Вторая группа критериев основывается на терапевтической оценке изменений патологии: в сторону улучшения, смягчения проявлений — положительный патоморфоз; в сторону ухудшения, осложнений (например, патология терапии, лекарственная болезнь, ятропатии) — отрицательный патоморфоз.

Рапопорт Я.Л. (1962 г.) считал, что патология, возникшая в процессе лечения, не входит в понятие патоморфоза [4, 5]. Однако, это теоретически как будто бесспорное положение выглядит не столь убедительным на практике, при современной фармакологии. Так, длительное использование некоторых лекарственных средств (например, психофармакологических) может привести в клинику заболеваний (в том числе функциональных) органический налёт, могут возникать эквивалентность, фармакогенный дефект. Таким образом, картина заболевания претерпевает при этом существенные и стабильные перемены. То же можно сказать о госпитализме («искусственно вызванном больничном синдроме»).

Третья группа критериев при подходе и систематике патоморфоза — по интерпретации. В связи с этим выделяют патоморфоз ложный и истинный. Ложный патоморфоз — новое, основанное на результатах современных исследований понимание проявлений и уровней патологии. Истинный патоморфоз — объективно в подлинном виде наступающие отклонения в патологии от типовых проявлений и течения [4, 7].

В современных условиях большое влияние на понимание, трактовку патологии оказывают международные классификации болезней, разработанные под эгидой Всемирной организации здравоохранения. Новые международные классификации обычно существенно отличаются от предшествующих [8, 9]. Так, готовящаяся к введению в нашей стране МКБ-11 во многом расходится с пока применяемой у нас МКБ-10.

Четвёртая группа критериев в систематике патоморфоза — по охвату патологии: все её формы, какие-то группы болезней, отдельные заболевания. В широком смысле патоморфоз (общий патоморфоз, интерноморфоз) — это «изменение всей

панорамы болезней и летальности», «всей нозологической системы» (Рапопорт Я.Л., 1976 г.) [4, 5]. То есть, эволюция болезней, изменение болезней во времени, исторически-хронологическая динамика или естественная история болезни. Это существенные перемены в общественном здоровье, которые одни обозначают как «изменение в состоянии здоровья населения» (Добровольский Ю.А., 1968 г.) [10], «изменение характера патологии», общественного здоровья, «преобразование, трансформация типа патологии» (Лисицын Ю.П., 1982 г.) [11], другие как номоморфоз (Аничков Н.Н., 2014 г.), общий патоморфоз (Авруцкий Г.Я., 2014 г.) [6], интерноморфоз (Хохлов Л.К., 1977 г.) [8], широкий панорамный патоморфоз (Трифонов Б.А., 1982 г.) [12], общий номоморфоз (Серов В.В., 1979 г.) [13].

Со второй половины XX столетия в экономически развитых странах складывается ситуация (в условиях значительных перемен в уровне, образе жизни, медицинского обслуживания населения): глобальная картина патологии трансформируется; инфекционный (эпидемиологический) тип, казалось бы, сменяется хроническим неинфекционным (неэпидемиологическим) (Лисицын Ю.П., 1999 г.) [14]. Но такая оценка не подтверждается дальнейшим развитием событий. Изучается (и в ряде случаев уже подтверждается) роль инфекции (прежде всего вирусов) в развитии ряда традиционных соматических, неврологических, психических заболеваний (в том числе распространённых). В связи с оппозиционным отношением к вакцинации, и вообще к медицине, некоторой части населения время от времени возвращаются инфекционные болезни (в том числе и особо опасные), которые казались давно ушедшими, побеждёнными. Ежегодно наблюдается сезонное возрастание (вплоть до эпидемии) заболеваемости гриппом, ОРВИ. Появляются новые инфекционные заболевания: ВИЧ, болезнь, вызванная вирусом Эбола, коронавирусы и другие. И возникают ситуации типа пандемий. По мнению Покровского В.В.: «Пандемия инфекции, вызванная иммунодефицитом человека (ВИЧ), является в истории человечества крупнейшим событием конца XX века, которое можно поставить в один ряд с двумя мировыми войнами как по числу жертв, так и по тому ущербу, который она наносит обществу» (1996 г.) [15]. Глобальные далеко не только медицинские, но и экономические, социальные и культуральные потери вызываются пандемией COVID-19, этого нового представителя коронавирусов: деформация образа, условий жизни практически всего населения земного шара, страх перед заражением, тяжёлой пневмонией, сосудистой патологией, нередким летальным исходом, неясностью отдалённых последствий. В ситуации последней пандемии приходится идти на беспрецедентные временные изменения

медицинской помощи некоторым другим контингентам больных. Действительно, правы классики: болезнь — это стеснённая в своей свободе жизнь.

В более узком значении патоморфоз (частный нозоморфоз, интранозоморфоз) — стойкие и типовые сдвиги в картине какой-то одной совокупности болезней или отдельного конкретного заболевания (частный патоморфоз по Серову В.В., 1979 г.) [13]. Скажем, патоморфоз онкологической патологии Раппопорт Я.Л. (1976 г.) именуется как онкоморфоз [4]. По аналогии группу психических заболеваний можно обозначить (Хохлов Л.К., 1979 г.) как психозоморфоз или алиеноморфоз (*лат. alienus* — чужой, чуждый — давнее обозначение психически больного). Видоизменение характера проявлений отдельной нозологической единицы мы предложили (Хохлов Л.К., 1977 г.) назвать интранозоморфозом [7].

Пятая группа критериев систематики патоморфоза по уровню, характеру проявления. В зависимости от этого выделяют патоморфоз клинический (изменение клинической картины), социально-психологический (изменение социальных характеристик больных, уровня, особенностей социального функционирования), патогенетический (изменение патогенетических механизмов), анатомический (изменение морфологической картины, «отклонения от типового морфологического выражения», Краевский И.Р., 1976 г.).

Собственно клинический патоморфоз при каждой конкретной нозологической единице (частный нозоморфоз, интранозоморфоз) может касаться различных сторон патологии (Хохлов Л.К., 1977 г.) [7]: симптоматики соотношения в составе симптомокомплексов (интрасиндромальный патоморфоз), последовательности развития синдромов в рамках тех или иных форм течения (интрадинамичный патоморфоз), соотношения между формами течения (интердинамичный патоморфоз).

При рассмотрении клинического патоморфоза необходимо принимать во внимание то обстоятельство, что в любые времена у какой-то части больных патология диагностируется как атипичная. Представления о типичной патологии порой как бы консервируются: описания клиники иногда десятилетиями переносятся из одного руководства по медицине в другое. И здесь актуальна, на наш взгляд, следующая точка зрения Кербикова О.В., относящаяся к 1947 году: «В последнее время появились высказывания, что симптоматические психозы... претерпевают какую-то эволюцию, приводящую к сдвигам в их клинической картине. Мы думаем, что вопрос слишком сложен для того, чтобы высказывать такого рода соображения. Мы считаем уместным сослаться на следующее замечание Кроля М.Б.: «Чем основательнее мы знакомимся с болезнями, тем более мы убеждаемся, что типичная картина болезни, которая

вела к выделению данной нозологической группы, встречается намного реже, чем атипичная».

Близкие суждения можно найти и в недавней литературе: «Оказывается, атипичные формы достаточно характерны для нашего времени, а то, что в прошлом считалось наиболее типичным, оказывается не очень характерным» (Тиганов А.С., 2017 г.) [16].

Теперь о социальных факторах. Давыдовский И.В. утверждает: «Успехи практики в борьбе с заболеваниями в какой-то и немалой мере не связаны с медициной и являются успехами государства, роста культуры, образования, просвещения, коренных изменений быта, питания и т. д.» (1962 г.) [17].

Значимость мероприятий социальной направленности наглядно показывает продолжающаяся борьба с текущей пандемией COVID-19.

При исследовании социального патоморфоза (в литературе широко используется данный термин) анализируют и те формы патологии, которые возникают в результате действия социальных факторов (социогенный патоморфоз, о нём см. ниже), и эволюцию социального функционирования больных (это особенно актуально для психиатрии): уровня социальной адаптации, суицидальных тенденций, общественно опасных действий и других форм девиантного (отклоняющегося) поведения (социально-психологический патоморфоз). Но и социальное функционирование больных тоже формируется, прежде всего, под влиянием социальных преобразований.

Шестая группа критериев по форме и качеству клинических проявлений. Всем нозологическим формам присуща относительная стабильность. Давыдовский И.В. писал: «Болезни, в плане их структурной и функциональной характеристики, отражают консерватизм наследственных факторов, определённый трафарет, шаблон биологических процессов» (1962 г.) [17]. И поэтому изменения картины заболеваний, которые принято квалифицировать как патоморфоз, большей частью не выходят за пределы проявлений, свойственных данной нозологической единице. Но, возможно, однако, возникновение необычных гетерогенных включений, даже новых синдромов (Жислин С.Г., 1956 г.; Авруцкий Г.Я., 2014 г. [6] и др.) — под влиянием интеркуррентных заболеваний, социогений и особенно всё расширяющихся, длительно проводимых терапевтических мероприятий. Применительно к опухолям (Лушников Е.Ф., 1977 г.) [18] говорит, в отношении этих названных двух типов, об изоморфных и гетероморфных (по сравнению со спонтанной эволюцией) критериях патоморфоза (критериях по форме).

Здесь применяются несколько другие, но аналогичные обозначения, тоже отражённые в литературе. Гомогенный патоморфоз — изменения не выходят за рамки проявлений, свойственных дан-



ной болезни. Гетерогенный патоморфоз — когда возникают необычные, в естественных условиях, не свойственные данной нозологической единице нарушения.

Седьмая группа критериев при систематике патоморфоза — по времени проявления. Профессор Лушников Е.Ф. (1977 г.) [18], в отношении патоморфоза опухолей, в зависимости от времени проявления изменений, выделяет ранний (видоизменение ещё в процессе терапии) и поздний (наступающий после окончания лечения) патоморфоз. В клинике давно известны отдалённые ремиссии.

Восьмая группа критериев при систематике патоморфоза — по обратимости. Хотя к патоморфозу принято относить обычно стойкие сдвиги, некоторые исследователи считают возможным разделение патоморфоза на обратимый и необратимый (Лушников Е.Ф., 1977 г.) [18]. Несмотря на кажущуюся парадоксальность, в этом заключается определённый смысл. Рапопорт Я.Л. пишет: «Терапевтически индуцированный патоморфоз не является генетически закодированным в наследственном коде, как и всякий приобретённый признак. Опыт демонстрирует явление реверсии болезни — возврата к её классическим формам и проявлениям по устранению действующего лечебного фактора, чему примером являются некоторые инфекционные болезни, в частности туберкулёз» (1976 г.) [4].

И девятая, последняя группа критериев при систематике патоморфоза по этиологии. Причины патоморфоза при разных заболеваниях в принципе в крупном плане совпадают, но могут быть и различия, могут конкретизироваться. И принято выделять спонтанный (естественный) и индуцированный патоморфоз.

Спонтанный патоморфоз — результат естественной эволюции болезни. Можно назвать по крайней мере два его варианта: конституционально-генетический и возрастной.

Конституционально-генетический патоморфоз — в результате изменения конституционально-генетических свойств организма, внутренних условий болезни, (иммунный статус, мутации бактерий, вирусов и др.), гендерных соотношений. Возрастной патоморфоз вследствие перемен возрастной структуры больных (например, увеличение доли пожилых людей). Для различных возрастных периодов характерна различная предпочтительность патологии, и это может существенно сказываться на общей картине её.

Индукцированный патоморфоз, возникающий под влиянием внешних неблагоприятных факторов: патоморфоз экологический, социогенный, терапевтический (лекарственный, фармакогенный), коморбидный.

Экологический вариант индуцированного патоморфоза — вследствие изменений физических

и биологических условий жизни, среды обитания. В современный период широко обсуждается патогенная роль неблагоприятных экологических факторов. Высказывается мнение, что здоровье человека от них зависит в большей мере, чем от работы медицинской службы, но пока это в основном общее суждение.

Причина социогенного патоморфоза — социальные факторы. Таких факторов множество, и их действие может быть самым разнообразным. Здесь хотелось бы коснуться только вопроса о социогенных переменах в конкретном психологическом содержании болезненных переживаний. Это особенно заметно при психопатологии, актуально для психиатрии. Скажем появляется ВИЧ-патология, и мы видим социофобию. Набирает темпы и наблюдаем ковидафобию; или внедряем в жизнь гаджеты и психически больные высказывают бредовые идеи: утверждают, что на их тело, психику с помощью этих средств воздействуют на расстоянии и т. д.

В других отраслях медицины здесь нужно вспомнить тот неперемный компонент любой патологии, который терапевт Лурия Р.А. обозначил как внутренняя картина болезни (близкое понятие — медицинское поведение болезни, переживание болезни, реакция личности на болезнь, нозогения): «Внутренней же картиной болезни я называю всё то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных, болезненных, но его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, её причинах, всё то, что связано для больного с приходом к врачу, — весь тот огромный внутренней мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, психических переживаний и тревог» (1977 г.) [19]. Кстати, о конфликтах. При современных исследованиях больших совокупностей соматически больных различного профиля психические травмы (психогении) в течение последних 5 лет определяли в 59,1%: острые — пролонгированные — в 35,4% (Смулевич А.Б., 2011 г.) [20]. Прямое отношение к внутренней картине болезни имеют следующие эффекты: ятропатии (вред здоровью в результате некачественных действий врача), ятрогении (реакции, обусловленные неосторожными высказываниями врача), эгрогении (источник психической травмы — другой больной со сходной патологией, обычно с очень тяжёлым исходом), библиорадиотелевизиоинтернетогении (некорректная подача медицинской информации, и следствие нозофобии, другие формы ипохондрии). При обследовании группы соматически больных (онкология, кардиология, дерматология 1546 пациентов) реакции на проявления данного соматического заболевания устанавливалась в 65,5%, реакции на соматическое

заболевание другого профиля — в 20,1% (Смулевич А.Б., 2011 г.) [20].

Со временем претерпевают изменения эффективность медицинской помощи, курабельность патологии, организация медицинской службы, психологический, деонтологический климат, порядок в медицинских учреждениях, изменяется социум. И в результате могут стать в чём-то иными и «спрос на здоровье», и внутренняя картина болезни. И так, второй вариант индуцированного патоморфоза — социогенный патоморфоз.

И третий, очень важный вариант, индуцированного патоморфоза — терапевтически индуцированный, лекарственный, фармакогенный патоморфоз, формирующийся под влиянием лечения (медикаментозного и немедикаментозного). Современной терапии здесь принадлежит огромное значение.

И наконец, последний четвёртый вариант индуцированного патоморфоза коморбидный. Это изменения в картине основного заболевания, наступающие под влиянием сопутствующей интеркуррентной патологии, других болезней, травм, интоксикаций. К сожалению, нередкое обстоятельство данного плана — болезни зависимости от алкоголя, других психоактивных веществ. Число больных, находившихся в поле зрения амбулаторных наркологических учреждений, составляло 2 651 579 человек (Кошкина Е.А., 2017 г.) — выявляемость неполная [21]. В соматических больницах у 30% пациентов определяется соматическая или неврологическая патология, ассоциированная с употреблением алкоголя (Брюн Е.А., 2017 г.). Разумеется, возможна так называемая «независимая коморбидность» (Краснов В.Н., 2018 г.) [9], когда интеркуррентная патология существенно не отражается на проявлениях и динамике основного страдания. Оценка здесь во многом зависит от тщательности обследования пациентов.

Вообще по Рапорту Я.Л. (1982 г.): «Анализ факторов, приводящих к патоморфозу, показал, что многие из них остаются скрытыми, трудно устанавливаемыми или предположительными» [5].

Научный прогресс, успехи биологии, медицины предоставляют всё большие возможности для

объективизации этиологических факторов патоморфоза.

Такова возможная на современном этапе систематика различных сторон проявлений патоморфоза.

Заключение

Приведённая квалификация понятий, наименований, относящихся к проблеме патоморфоза, не бесспорна, учитывая огромное число заболеваний (соматических, неврологических, психических), многообразие медицинских специальностей (со своими традициями, сложившимися представлениями, авторитетами), имея в виду некоторую разнозначность и в описаниях, и в терминологии.

Но встречающиеся несоответствия, на наш взгляд, скорее всего кажущиеся, несущественные. Так, в «Энциклопедическом словаре медицинских терминов» приводится следующая формулировка: переживание, страдание, болезнь [22]:

- 1) (*син.* нозоморфоз) стойкое изменение клинической и морфологической картины болезни под влиянием каких-либо факторов окружающей среды;
- 2) стойкое изменение в структуре заболеваемости под влиянием каких-либо факторов окружающей среды (например, при расширении контактов человека с природным очагом или с определённым патологическим агентом)».

Первое приведённое определение понятия патоморфоза соответствует тому, что в нашем изложении обозначается как клинический и анатомический патоморфоз, второе определение — как общий патоморфоз.

Имеющиеся различия терминологии не должны служить препятствием в исследовании весьма актуальной проблемы патоморфоза.

Проблема патоморфоза приобретает особое значение в современный период, в связи с усиливающимися техногенными влияниями, последствиями пандемии COVID-19 и угрозами других новых инфекционных заболеваний, появлением новых эффективных лекарственных препаратов, в том числе биологических и генотерапевтических.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Леонид Константинович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Leonid K. Khokhlov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Psychiatry of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Литература/References

1. Линдемман В.К. Учебник общей патологии. — Киев, 1910.
2. Hellpach W. Uber Transstitution and Destitution. *Neue med. Welt*, 1950, S. 1386.
3. Doerr W. Uber Pathomorphose. *Arztl. Wochensh.* 1956;11(6):121—6.
4. Рапопорт Я.Л. Проблемы патоморфоза в онкологии. *Вестн. АМН СССР*. 1976. — М6. — с.4.
5. Рапопорт Я.Л. Патоморфоз. // Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание, 1982, т.18. — с. 421-422.
6. Авруцкий Г.Я. Избранные труды, лекции, воспоминания современников. — М. Медпрактика — М., 2014. — 446с.
7. Хохлов Л.К. О патоморфозе психических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*.1977;21:67-72.
8. Хохлов Л.К. О социальных аспектах патоморфоза психических заболеваний. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1992;91:70-76
9. Краснов В.Н. Шизофрения. // Психиатрия (нац. рук-во под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незанова). — М.,2018. — с.251-298.
10. Добровольский Ю.А. Здоровье населения мира в XX веке. Капиталистические и развивающиеся страны. — М.: Медицина, 1968. — 416 с.
11. Лисицын Ю.П. Здоровье населения и современные теории медицины. — М.: Медицина, 1982. — 328 с.
12. Трифионов Б.А. Патоморфоз психических расстройств при соматических заболеваниях. // Автореф.докт.дисс. — М.,1980. — 24 с.
13. Серов В.В. Проблема изменчивости болезней (патоморфоз). *Архив патологии*. 1979;41(7).
14. Лисицын Ю.П. Теории медицины XX века. — М.: Медицина, 1999. — 176 с. — ISBN 5-225-04508-1.
15. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. — М.: Медицина, 1996. — 248 с.
16. Тиганов А.С. Психическое здоровье в XXI веке. Сб.Псих.здоровье: соц., клин.-орг. и науч. аспекты. — М., 2017. — с.17-26.
17. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). — М., Государственное издательство медицинской литературы, 1962. — 176 стр.
18. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. — М.: Медицина; 1977. — 328 с.
19. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и атрогенные заболевания. — 4-е изд. — М.: Медицина, 1977.
20. Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Бескова Д.А. Клинико-эпидемиологическая программа «Синтез»: распространенность и структура психических расстройств в общей медицине (актуальные вопросы и перспективы). В кн. Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б.Смулевича. — М., 2011. — С. 230–309
21. Кошкина Е.А. Мониторинг наркологической ситуации в России по итогам модернизации. Сб.Психич.здоровье: соц. клин.-орг. и науч. аспекты. — М., 2017. — с. 456-461.
22. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х томах. Около 60 000 терминов в. / Гл. ред. Б. В. Петровский. — М.: Советская энциклопедия, — Т. 2. Патоморфоз. 1982, с. 303.



УДК 615.038

Будущее развитие прецизионной и персонализированной медицины

Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Прецизионная и персонализированная медицина адаптирует терапию, профилактику заболеваний и поддержание здоровья к каждому отдельному человеку. Прецизионная и персонализированная медицина направлена на оптимизацию медицинской помощи отдельным пациентам с использованием прогностических биомаркеров для улучшения результатов и предотвращения побочных эффектов. Прецизионная и персонализированная медицина сочетает в себе фармакогеномику.

В данной статье рассматривается современный путь развития персонализированной медицины с более широкой точки зрения с целью найти более правильное направление для её будущего развития. На основе анализа и демонстрации методов исследования и проблем, обнаруженных в исследованиях прецизионной медицины, а также её научных ограничений, в данном обзоре указывается, что, хотя прецизионная медицина принадлежит к модели персонализированной медицины, она пока не может достичь идеальной персонализированной медицины на своём нынешнем пути развития.

Ключевые слова: прецизионная медицина; персонализированная медицина; фармакогеномика

Для цитирования: Белоусов Д. Ю. Будущее развитие прецизионной и персонализированной медицины. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):8–13. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0027>

Поступила: 22.11.2023. **В доработанном виде:** 15.12.2023. **Принята к печати:** 20.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Future developments in precision and personalized medicine

Dmitry Yu. Belousov

Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Precision and personalized medicine tailors' therapy, disease prevention, and health maintenance to each individual. Precision and personalized medicine aims to optimize care for individual patients using predictive biomarkers to improve outcomes and prevent side effects. Precision and personalized medicine combined with pharmacogenomics.

This article examines the current path of personalized medicine from a broader perspective with the goal of finding a better direction for its future development. Based on the analysis and demonstration of the research methods and problems found in precision medicine research, as well as its scientific limitations, this review points out that although precision medicine belongs to the model of personalized medicine, it cannot yet achieve the ideal personalized medicine on its current path development.

Keywords: precision medicine; personalized medicine; pharmacogenomics

For citation: Belousov DYu. Future developments in precision and personalized medicine. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):8–13. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0027>

Received: 22.11.2023. **Revision received:** 15.12.2023. **Accepted:** 20.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Концепция персонализированной медицины впервые появилась в конце XX века. Однако только с появлением прецизионной медицины эта концепция приобрела практическое значение. В 2011 году Комитет Национального исследовательского совета США (*англ.* National Research Council (US)) выпустил доклад «На пути к прецизионной медицине: создание сети знаний для биомедицинских исследований и новая таксономия болезней» [1]. В докладе предложено понятие «прецизионная медицина» (*англ.* precision medicine), суть которой

заключается в «персонализированной медицине» [2]. Прецизионная медицина может помочь точно классифицировать и диагностировать заболевания, сопоставляя клинические фенотипы пациентов с различными омиксными данными, и предоставлять пациентам целенаправленные меры профилактики и лечения, чтобы гарантировать, что они получают правильное лечение в нужной дозе в нужное время [3]. В модели прецизионной медицины решения, методы лечения, методы и продукты адаптированы к подгруппе пациентов, а не



к модели «один препарат подходит всем» [1, 4]. Объясняя отличие от аналогичного общепринятого термина «персонализированная медицина», Национальный исследовательский совет США пояснил: «*Прецизионная медицина адаптирует медицинское лечение к индивидуальным характеристикам каждого пациента и не означает создание уникального лекарственного препарата или медицинского изделия для каждого пациента. Вместо этого она классифицирует субъектов на субпопуляции, которые различаются по восприимчивости к конкретным заболеваниям, ходу развития и эволюции, прогнозу, а также по своим биологическим характеристикам и реакциям на конкретные методы лечения*» [5]. Кроме того, можно изучать различные подгруппы и назначать разное лечение в разных подгруппах.

Ближайшими целями прецизионной медицины являются профилактика и лечение злокачественных новообразований. Благодаря обнаружению информации о заболевании, включая гены, белки и метаболиты, он может точно различать индивидуальные различия между опухолями, чтобы повысить точность их лечения, и одновременно улучшить прогнозирование и профилактику рисков развития злокачественных новообразований. Долгосрочная цель состоит в том, чтобы углубить наше понимание болезни с точки зрения причин, патогенеза, профилактики и лечения путём более точного выявления и анализа, принимая во внимание широкий спектр основных факторов и приводя к более точной диагностике и более эффективной профилактике и лечению. Если долгосрочные цели будут достигнуты, ожидается, что система здравоохранения будет значительно улучшена [6].

Тем не менее, прошло более 12 лет с тех пор, как впервые была предложена концепция прецизионной медицины. С расширением исследований возрастают сомнения в перспективах их развития и практической значимости. Нет никаких сомнений в том, что персонализация медицины поможет избавиться от ограничений и дилемм медицины. Однако, прогресс в исследованиях прецизионной медицины в последние годы пока далёк от удовлетворительного: существует несколько типов заболеваний, которые могут быть отнесены к аномалиям одной мишени; эффекты современных «прецизионных» лекарственных препаратов не идеальны, и различные побочные эффекты остаются неизбежными. Методология прецизионной медицины по-прежнему является редуционистской, и она не решит проблему интеграции клинического лечения, а, скорее, увеличит сложность интеграции. Таким образом, подход прецизионной медицины не является осуществимым способом построения персонализированной системы медицины. Поэтому на пути прецизионной медицины невозможно достичь идеальной персонализированной медицины; и, в конечном счёте, людям нужна персонализированная медицина, которая может обеспечить целостную интеграцию [6].

Развитие прецизионной медицины значительно расширило пространство развития современной медицины, и создание новой системы классификации заболеваний, несомненно, значительно расширит и систему знаний современной медицины. В результате идентификация болезненных состояний будет в дальнейшем совершенствоваться, что способствует поиску более эффективных препаратов и более точным определениям селективности существующих лекарственных препаратов. Однако в последние годы прогресс в исследованиях в области прецизионной медицины оказался намного меньше, чем ожидалось. Реальная взаимосвязь между биомаркерами, таргетными препаратами и заболеваниями, и вытекающий из них ряд проблем, которые были выявлены по мере углубления исследований, являются ещё более неожиданными для учёных [6].

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является очень успешным примером прецизионной медицины. Химиотерапевтические препараты, используемые для лечения ХМЛ, не только неэффективны, но и имеют множество побочных эффектов. Трансплантация костного мозга, хотя и эффективна, требует подходящего донора костного мозга. Полвека назад были обнаружены хромосомные изменения в клетках ХМЛ, а спустя 20 лет был выявлен гибридный ген BCR-ABL1 и его родство с ХМЛ. После этого учёные начали искать таргетные препараты, которые могли бы лечить BCR-ABL. В 2001 году FDA США одобрило препарат иматиниб в 1-ой линии терапии ХМЛ. Впоследствии подобные препараты выпускались один за другим. Эти таргетные препараты работали настолько хорошо, что полностью заменили другие химиотерапевтические препараты и трансплантацию костного мозга при ХМЛ [6].

Тем не менее, успех иматиниба не был распространён на целенаправленные исследования лекарственных веществ на других видах опухолей, потому что трудно найти опухоли, связанные только с одним генетическим вариантом, а большинство опухолей имеют несколько генетических вариантов. В результате учёные предположили, что таргетные препараты могут разрабатываться отдельно в соответствии с различными генетическими вариациями. Затем можно проводить генетическую диагностику пациентов и использовать различные таргетные препараты в соответствии с фактическими генетическими вариациями пациентов. Разработка планов лечения, которые варьируются в зависимости от различных индивидуальных характеристик пациентов, является именно тем исследованием и применением, которое прецизионная медицина стремится продвигать.

Тем не менее, то, что прецизионная медицина открыла фактическую связь между генетическими вариациями и заболеваниями человека, выходит за рамки ожиданий учёных. В исследовании *Schwaederle M et al.* (2015 г.) проанализировали данные генетического тестирования 439 пациен-

тов с различными опухолями [7]. 96% пациентов имели, по крайней мере, одно генетическое изменение в опухоли, а 85% имели две или более аномалии, в среднем три на пациента [7]. Большинство пациентов имеют различные типы генетических изменений. Так в исследовании *Fumagalli C et al.* (2018 г.) аналогичный вывод был сделан при выявлении 441 пациента с немелкоклеточным раком лёгкого [8].

На сегодняшний день появляется всё больше доказательств того, что персонализированные подтипы злокачественных новообразований (или других заболеваний), которые могут быть дифференцированы на основе одной аномалии в одном биомаркере, не являются универсальными, и что персонализированные подтипы большинства заболеваний связаны с более чем одним геном (или включают другие биомаркеры). Каждый пациент часто имеет более одного генетического варианта, и комбинация генетических вариантов часто варьируется у разных пациентов. Для десятков тысяч кодирующих генов (примерно 20000–50000) [9] комбинация клинически значимых вариантов генов при одном заболевании была бы значительным числом. Однако состояние разнообразной функциональной деятельности и заболеваний человека не полностью определяется генами. Белки, микроорганизмы, липиды и метаболиты также играют важную (возможно, более важную) роль в возникновении и развитии заболеваний. Если бы рассматривались биомаркеры, отличные от генов, то комбинация клинически значимых биомаркеров одного заболевания означала бы гораздо большее число [6].

Для решения этих проблем современный подход, используемый в прецизионной медицине, включает в себя крупномасштабные популяционные когортные исследования, которые могут быть использованы для проведения различных систематических эпидемиологических и омических исследований, для изучения этиологии и факторов риска, для понимания патогенеза, для выявления новых маркеров и терапевтических мишеней, для улучшения классификации, а также для уточнения сроков профилактики и лечения заболевания. Прецизионная медицина может способствовать клинической трансформации и разработке таргетных лекарственных препаратов с помощью фармакогеномики и других средств и, наконец, обеспечить персонализированное, точное лечение для конкретных пациентов. Биобанк образцов, созданный крупномасштабными популяционными когортами, является важной фундаментальной платформой для исследований в области прецизионной медицины, поскольку он может предоставить большое количество ресурсов образцов для точной профилактики, классификации, диагностики и лечения заболеваний [10].

Так, исследовательский проект в области прецизионной медицины «Вся исследовательская программа США» (англ. All of Us research program;

All of Us), включает в себя когортные исследования, основанные на этом подходе. «All of Us» — это национальная исследовательская инициатива, проводимая Национальными институтами здравоохранения (NIH) с 2016 года. Планируется набрать более 1 миллиона добровольцев и собрать информацию о них, включая медицинские записи, генетические профили, метаболиты (химический состав), микроорганизмы на поверхности тела, данные об окружающей среде и образе жизни, информацию, полученную от пациентов, а также данные о личных устройствах и датчиках. Все добровольцы этого исследования — взрослые люди в возрасте 18 лет и старше, проживающие в США, и среди них есть пациенты с различными заболеваниями, а также здоровые люди [11]. Очевидно, что когортные исследования намного больше по объёму и масштабу, чем традиционные рандомизированные контролируемые исследования. Если заболевание (или опухоль) включает в себя комбинацию десятков (или даже сотен) аномальных биомаркеров, когортное исследование должно было бы собрать тысячи случаев заболевания, чтобы сделать убедительные выводы, а сложность и стоимость организации исследования значительно увеличились бы. За 400 лет развития современная медицина сформировала систему классификации болезней, насчитывающую более 50000 заболеваний (включая травмы и причины смерти). Однако для новой системы классификации заболеваний, которая намного шире нынешней, сколько времени потребуется, чтобы сформировать значительную шкалу? Сколько потребуется рабочей силы и материальных затрат, и какое практическое значение будет иметь эта новая система? [10]

Согласно существующему подходу к прецизионной медицине, заболевание (например, опухоль) имеет несколько генетических мутаций, и таргетные препараты нужно изучать отдельно. Таким образом, клинически по результатам генетического тестирования пациента, можно было бы подобрать соответствующие таргетные препараты для лечения. Однако воздействие таких таргетных препаратов на организм человека в большинстве случаев не ограничивается одним участком: так называемая точность относительно цели, на которую она направлена. По сравнению с «неизбирательной бомбардировкой», выполняемой обычной химиотерапией и лучевой терапией, которые не отличают раковые клетки от нормальных, прецизионные препараты, разработанные для конкретных мишеней, действительно более избирательны. Однако действия «прецизионных» препаратов на области, отличные от мишени, нельзя назвать точными, и во многих случаях они могут быть с побочными эффектами. Теория комплексности науки и практика комбинированного лечения в современной медицине в течение многих лет указывали на то, что эффекты нескольких препаратов, принимаемых вместе, часто не могут быть отнесены к простому сложению их эффектов при приёме по



отдельности. Таким образом, для пациента с несколькими аномалиями биомаркеров (вариантами генов), одновременно принимающего таргетные препараты со своими побочными эффектами, разработанными отдельно для разных единичных мишеней, комплексный эффект неизбежно приведёт к определённому (или даже большому) разрыву в ожиданиях клиницистов. Если да, то к каким побочным эффектам приведёт комбинация соответствующих препаратов? В реальности многие пациенты страдают и другими заболеваниями, требующими лечения, и эти заболевания также нуждаются в индивидуальной дифференциации. Таким образом, может ли совместное применение нескольких «прецизионных» препаратов, основываясь на точном диагнозе, дать точный терапевтический эффект? [10]

Прогресс прецизионной медицины был достигнут в процессе дальнейшей персонифицированной дифференциации заболеваний (главным образом опухолей) на основе традиционной классификации заболеваний. Тем не менее, с прогрессом в исследованиях прецизионной медицины, учёные обнаружили, что биомаркеры, введённые для различения персонализированных типов опухолей, часто связаны с опухолями в других областях или даже в нескольких областях. Препараты, разработанные для этих мишеней, также эффективны при соответствующих опухолях в других частях тела [10].

В мае 2017 года FDA США впервые одобрило показания к противоопухолевой терапии, которые не основаны на источнике опухоли, а основаны на биомаркерах. Препарат пембролизумаб был одобрен для лечения пациентов с солидными опухолями с высокой микросателлитной нестабильностью (*англ.* *microsatellite instability; MSI-H*) или с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (*англ.* *mismatch repair deficiency; dMMR*). Ранее FDA США одобряло методы лечения рака в зависимости от того, где он возник, например, рак лёгкого или молочной железы. На этот раз лекарственный препарат был одобрен для большего количества типов солидных опухолей, а показания к нему основывались на двух «биомаркерах». Другими словами, до тех пор, пока опухоль пациента несёт один из этих двух биомаркеров, лекарственный препарат может быть использован для лечения, независимо от того, какая часть тела страдает от солидной опухоли. При опухолях с MSI-H или dMMR механизм репарации ДНК в клетке часто нарушен и не может нормально функционировать. Такие опухоли широко распространены и могут появляться в нескольких местах, таких как толстая кишка, эндометрий, желудочно-кишечный тракт, мочевого пузыря, молочная, предстательная или щитовидная железа. Таким образом, дифференциация этих видов рака по характеристикам генетической изменчивости, а не по локализации заболевания, имеет большее руководящее значение для лечения [12]. Это было подтверждено в ходе ряда клинических исследований.

Мишени, введённые для различения персонализированных характеристик заболевания, могут также дифференцировать персонализированные особенности других заболеваний, и препараты, разработанные для этих мишеней, также эффективны при других заболеваниях с этой персонализированной характеристикой. Очевидно, что персонифицированная классификация болезней и традиционная система классификации находятся не в иерархических отношениях, а скорее в сетевых отношениях «многие-ко-многим». То есть разработанные прецизионной медициной мишени для выделения персонализированных характеристик пациентов постепенно сформируют новую, независимую от традиционной систему классификации заболеваний [10].

Сведение воедино биомаркеров, отражающих персонифицированные характеристики заболеваний, и создание новой, независимой от традиционной системы классификации болезней, несомненно, значительно сократит количество персонифицированных заболеваний и масштабы системы классификации. Для системы, которая в настоящее время насчитывает около 55 000 заболеваний (включая травмы и причины смерти), даже если бы для каждого заболевания были добавлены десятки персонализированных типов, масштаб был бы намного больше, чем сегодня. В этих персонализированных типах различных заболеваний есть много повторений. Выделение новых классификаций заболеваний, отражающих индивидуальную классификацию пациентов, значительно упростило бы систему классификации за счёт устранения этих дубликатов. Однако создание независимой системы вызовет ряд новых вопросов [10]:

- Какова общая структура новой системы классификации?
- Каковы взаимосвязи между типами заболеваний?
- Если разные биомаркеры соответствуют одному и тому же лечению, как мы можем справиться с взаимосвязями между ними?

На самом деле заболевание часто сопровождается аномалиями более чем одного биомаркера, и пациенты часто страдают более чем одним заболеванием. Множественные аномалии биомаркеров, присутствующие при заболевании, разделяются, и таргетные препараты для каждой аномалии биомаркера изучаются индивидуально. Очевидно, что такой подход к прецизионной медицине по-прежнему основан на редуционизме. Когда персонализированной медицине необходимо учитывать комплексное лечение нескольких заболеваний у пациентов, а точность конкретного заболевания и персонализированного типа теряет смысл:

- Если различные «прецизионные» препараты, которые эффективны только для определённых мишеней и имеют свои побочные эффекты, используются вместе, можно ли достичь прецизионного результата лечения в виде улучшения аномалии каждого биомаркера?

- Отражают ли обнаруженные аномалии биомаркеров различные заболевания пациента?
- Покрывает ли действие таргетных препаратов фундаментальное звено заболевания?
- Означает ли улучшение этих аномалий биомаркеров фундаментальное улучшение состояния пациента?

Прецизионной медицине по-прежнему придётся сталкиваться с проблемами медицинской интеграции и комплексного лечения, которые не могут быть решены современной медициной. Более того, в связи с введением новой системы классификации возрастает сложность описания заболеваний, что усугубит сложность интеграции [10].

На сегодняшний день персонализированная терапия, разработанная прецизионной медициной, показала не очень хорошую специфичность, и точность персонализированного типа для конкретных заболеваний также потеряла своё значение, когда требуется целостная интеграция лечения. Затрачивая огромные человеческие и материальные ресурсы на построение такой системы, которая будет больше, чем современная медицинская, несомненно, ещё больше увеличит разрыв между общим объёмом медицинских знаний и объёмом знаний,

которыми человек может овладеть за жизнь. Практическое значение этого также трудно не подвергнуть сомнению [10].

Прецизионная медицина запустила процесс персонализации лечения и воплотила концепцию персонализированной медицины в жизнь. Из-за значительных персонализированных характеристик прецизионной медицины многие люди прямо называют прецизионную медицину «персонализированной медициной» и проводят знак равенства между ними. Однако, если прецизионная медицина не может привести современную медицину к идеальной персонализированной медицине, то однажды, с угасанием прецизионной медицины, придёт ли конец и персонализированной медицине? Сегодня, когда развитие прецизионной медицины обнажило проблемы, с которыми она сталкивается, и её научные ограничения, мы должны задать вопрос: является ли прецизионная медицина единственным способом реализации персонализации медицины? Есть ли более простой и эффективный метод, чтобы способствовать трансформации медицины в сторону персонализации, создать теорию и систему применения персонализированной медицины? [10].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

✉ <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

e-mail: clininvest@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry Yu. Belousov — General Director of Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

✉ <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

e-mail: clininvest@mail.ru

Литература / References

1. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
2. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):793-5. doi: 10.1056/NEJMp1500523.
3. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):489-91. doi: 10.1056/NEJMp1114866.
4. Yau TO. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future. *JGH Open*. 2019 Feb 8;3(5):361-369. doi: 10.1002/jgh3.12153.
5. Timmerman L. (2013). What's in a name? A lot, when it comes to 'precision medicine'. *Xconomy*.
6. Yuan B. What Personalized Medicine Humans Need and Way to It --also on the Practical Significance and Scientific Limitations of Precision Medicine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2022 Nov 2;15:927-942. doi: 10.2147/PGPM.S380767.
7. Schwaederle M, Daniels GA, Piccioni DE, Fanta PT, Schwab RB, Shimabukuro KA, Parker BA, Kurzrock R. On the Road to Precision Cancer Medicine: Analysis of Genomic Biomarker Actionability in 439 Patients. *Mol Cancer Ther*. 2015 Jun;14(6):1488-94. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1061.
8. Fumagalli C, Vacirca D, Rappa A, Passaro A, Guarize J, Rafaniello Raviele P, de Marinis F, Spag-



- giari L, Casadio C, Viale G, Barberis M, Guerini-Rocco E. The long tail of molecular alterations in non-small cell lung cancer: a single-institution experience of next-generation sequencing in clinical molecular diagnostics. *J Clin Pathol*. 2018 Sep;71(9):767-773. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205032.
9. Saey TH. A recount of human genes ups the number to at least 46,831. *Science News*; 2018. Available from: <https://www.sciencenews.org/article/recount-human-genes-ups-number-least-46831>. Режим доступа: 15 октября, 2023.
 10. Wang B, Li LM. [Progress in precision medicine: a scientific perspective]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Jan 10;38(1):1-2. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.001.
 11. NIH website. All of Us research program overview. Доступно по: <https://allofus.nih.gov/about/program-overview>. Режим доступа: 15 октября, 2023.
 12. FDA NEWS Release. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. U.S. Food & Drug Administration; 2017. Доступно по: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cancer-treatment-any-solid-tumor-specific-genetic-feature>. Режим доступа: 15 октября, 2023.



СТРУКТУРООБРАЗУЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ системы персонализированной медицины (ПМ)

 ПЛАНИРОВАНИЕ И УСЛОВИЯ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ ПМ	1. Стратегия и инвестиции	Видение ПМ	Компетентное лидерство при принятии решений в области ПМ	Стратегия внедрения ПМ	Финансирование ПМ	Коммуникационная работа в области ПМ	
	2. Повышение информированности пациентов и расширение их прав и возможностей				Информированность по вопросам здоровья и его охраны	Образование и навыки в области ПМ	
	3. Комплексный подход к развитию компетенций и кадрового ресурса в области ПМ			Повышение информированности о ПМ	Образование и навыки в области ПМ	Планирование ресурсов	
	4. Сотрудничество в сфере ПМ	Информационные ресурсы в сфере ПМ	Центры инноваций	Государственно-частное партнерство	Партнерство в рамках системы здравоохранения		
	5. Системные меры мотивации перехода здравоохранения к модели ПМ	Механизмы мотивации в отношении активного участия пациента в ПМ	Механизмы мотивации по внедрению ценностно-ориентированного подхода в здравоохранении	Механизмы мотивации по сбору и обработке данных	Механизмы мотивации по внедрению инноваций		
 МЕДИЦИНСКИЕ ДАННЫЕ И ИТ-ИНФРАСТРУКТУРА	6. Законодательство, руководство и стандарты в области обработки данных			База законодательных и этических требований в отношении данных	Стандарты данных	Управление и порядок доступа к данным	
	7. ИТ-инфраструктура			Защищенное программное обеспечение	ИТ-архитектура и мощности	Мониторинг данных, ИТ и процессов	
	8. Источники данных и программное обеспечение для их обработки			Регистры и клинико-геномные базы данных	Электронная медицинская документация	Внедрение новых технологий для обработки данных (ИИ)	
 МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ	9. Общественное здравоохранение и профилактическая медицина				Профилактика и популяризация здорового образа жизни	Управление общественным здоровьем	
	10. Инфраструктура персонализированной медицины	Продвинутое диагностические решения	Удаленный мониторинг	Персональные и мобильные устройства	Внедрение новых технологий в сферу здравоохранения		
	11. Ориентированные на пациента модели оказания медицинской помощи			Пациентоориентированная инфраструктура здравоохранения	Механизмы коммуникации между пациентами и медицинскими работниками	Мониторинг состояния здоровья и процесса оказания медицинской помощи	
	12. Интегрированная система для координации процесса оказания медицинской помощи				Координация механизмов профилактики, лечения острых состояний и ведения пациентов с хроническими заболеваниями	Механизмы коммуникации между медицинскими работниками	
 МЕДИЦИНСКИЕ ПРОДУКТЫ (лекарственные и терапевтические средства, диагностические и другие медицинские изделия, мобильные устройства и системы удаленного мониторинга)	13. Законодательство, политика и руководство	База законодательных и этических требований в области генетических данных и релевантных данных (омиксные технологии)		База законодательных и этических требований в области цифрового здравоохранения			
	14. Модели исследований и разработок и клинических исследований	Поддержка исследований и разработок (R&D)	Модели пациентоориентированных исследований с использованием цифровых решений		Новые модели клинических исследований (корзинное исследование)		
	15. Регуляторная база	Инновационная регуляторная база, сформированная с использованием новых источников данных			Регуляторная база для интегрированных решений		
	16. Механизмы ценообразования, льготного обеспечения и обеспечения доступности технологий	Механизмы оценки технологий здравоохранения, ценообразования и возмещения, основанные на ценностно-ориентированном подходе			Механизмы оценки технологий здравоохранения, ценообразования и возмещения для интегрированных решений		
	17. Инновационные модели системы возмещения	Мониторинг эффективности финансирования медицинских технологий и услуг	Инновационные модели платежей на основе исходов		Интегрированные подходы системы возмещения		



В 2020 году группой экспертов было проведено исследование на базе Копенгагенского института исследований будущего (The Copenhagen Institute for Futures Studies), которое заключалось в комплексном анализе опубликованных международных политик и опросов медицинских работников, представителей пациентских организаций, разработчиков нормативной документации, регуляторных органов и других учреждений. Результатом этой работы стала концепция ПМ, в которой определены структурообразующие элементы системы ПМ, а также подробно описан ряд предложений и мер, планируемых для модернизации систем здравоохранения в разных странах.¹

- Концепция содержит 17 структурообразующих блоков, которые в свою очередь состоят из 50 элементов, необходимых для создания эффективной и устойчивой системы ПМ.

1. Консенсусный доклад о структурообразующих элементах системы персонализированной медицины, 2020 г. <https://futureproofinghealthcare.com/en/personalised-healthcare>
 Материал разработан при поддержке АО «Рош-Москва». Указанные сведения носят информационный характер и имеют целью предоставление наиболее актуальной научно-справочной информации. Информация предназначена для медицинских работников.

О дивертикулярной болезни толстой кишки

Рыбачков В. В. , Дряженков И. Г. , Красильникова (Таратынова) З. В. , Кабанов Е. Н. ,
Тевяшов А. В. , Дубровина Д. Е. , Авакян Е. И. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Несмотря на множество исследований, посвящённых дивертикулярной болезни (ДБ) толстой кишки, результаты лечения данной патологии нельзя признать удовлетворительными. Это связано, прежде всего, с тем, что патогенез данной патологии полностью не изучен, остаются противоречивыми данные о клинической значимости уровня внутрипросветного давления в кишке и степени нарушения синтеза коллагена у пациентов. Эти критерии в определённой степени могут являться определяющими при оценке прогнозирования течения заболевания с целью своевременного проведения упреждающей консервативной терапии и адекватного оперативного пособия. **Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с осложнённым течением ДБ ободочной кишки. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 194 больных с ДБ толстой кишки. В 86% наблюдений дивертикулы локализовались в левой половине толстой кишки, причём изолированный дивертикулёз сигмовидной кишки выявлен у 68,0% пациентов, в правой половине — в 4,7% наблюдений, тотальный дивертикулёз — у 9,3% больных. У пациентов проводили вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса резистентности организма, реактивный ответ нейтрофилов, определение дисплазии соединительной ткани, показателей метаболизма соединительной ткани, измерение внутрипросветного давления в сигмовидной кишке. **Результаты.** Консервативная терапия была эффективна у 158 пациентов (81,4%). Оперативное лечение потребовалось 36 больному (18,6%), при перфорации дивертикула — в 13,4%, при стенозах — 5,2% случаях. Характер операции определялся локализацией дивертикулов и вариантом осложнения. Послеоперационная летальность составила 2,8%. Установлено, что дисплазия соединительной ткани наблюдается у всех больных с ДБ, лёгкая степень — у 36,6% пациентов, умеренная — у 63,4%. При оценке внутрипросветного давления у 46 больных установлено его повышение при всех вариантах течения ДБ. Средний показатель внутрипросветного давления составил $13,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. Максимальный уровень давления выявлен у пациентов с неосложнённым течением заболевания. При развитии осложнений отмечено снижение внутрипросветного давления. Снижение внутрипросветного давления до 12 мм рт. ст. и менее являлось неблагоприятным фактором и предрасположенностью к развитию осложнённого течения болезни. На рецидив заболевания оказывали значимое влияние следующие признаки: возраст (61-68 лет), осложнения, длительность заболевания (более 4 лет), размер устья дивертикула (менее 0,6 см и более 1,0 см), лейкоцитарный индекс интоксикации (более 2,4 условных единиц), максимальное количество рядов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек (более 8,3 и 84 соответственно). **Выводы.** Для прогнозирования течения ДБ необходим комплексный анализ возраста больных, стадии заболевания и его длительности, диаметра устья дивертикулов, суммы альтернативных признаков неблагополучия, лейкоцитарного индекса интоксикации, реактивного ответа нейтрофилов, количества рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек. Их доказательность превышает 70%. Уровень внутрипросветного давления в толстой кишке может выступать критерием осложнённого течения ДБ.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки; клиника; лечение; морфология; внутрипросветное давление; дисплазия соединительной ткани

Для цитирования: Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Красильникова (Таратынова) З.В., Кабанов Е.Н., Тевяшов А.В., Дубровина Д.Е., Авакян Е.И. О дивертикулярной болезни толстой кишки. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):15–23. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0028>

Поступила: 23.10.2023. В доработанном виде: 03.11.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

About diverticular colon disease

Vladimir V. Rybachkov , Igor G. Dryazhenkov , Zinaida V. Krasilnikova (Taratynova) ,
Evgeny N. Kabanov , Aleksandr V. Tevyashov , Dina E. Dubrovina , Evgenia I. Avakian 

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Despite many studies devoted to diverticular colon disease, the results of treatment of this pathology cannot be considered satisfactory. This is primarily due to the fact that the pathogenesis of this pathology has not been fully studied, there are conflicting data on the clinical significance of the level of intraluminal pressure in the intestine and the degree of violation of collagen synthesis in patients. To a certain extent, these criteria can be decisive in assessing the prognosis of the course of the disease in order to timely conduct proactive conservative therapy and adequate surgical aid. **The purpose of the study.** Improving the results of treatment of patients with complicated course of diverticular colon disease. **Materials and methods.** There were 194 patients with diverticular colon disease under observation. In 86% of cases, diverticula were localized in the

left half of the colon, and isolated sigmoid colon diverticulosis was detected in 68.0% of patients, in the right half — in 4.7% of cases, total diverticulosis — in 9.3% of patients. In patients, the leukocyte intoxication index, the body resistance index, the neutrophil reactive response, the determination of connective tissue dysplasia, connective tissue metabolism indicators, and the measurement of intraluminal pressure in the sigmoid colon were calculated. **Results.** Conservative therapy was effective in 158 patients (81.4%). Surgical treatment was required for 36 patients (18.6%), with perforation of the diverticulum — in 13.4%, with stenosis — in 5.2% of cases. The nature of the operation was determined by the localization of diverticula and the variant of complication. Postoperative mortality was 2.8%. It was found that connective tissue dysplasia is observed in all patients with diverticular disease, mild — in 36.6% of patients, moderate — in 63.4%. When assessing the intraluminal pressure in 46 patients, its increase was found in all variants of the course of diverticular disease. The average intraluminal pressure was 13.5 ± 0.4 mm Hg. The maximum pressure level was detected in patients with uncomplicated course of the disease. With the development of complications, a decrease in intraluminal pressure was noted. A decrease in intraluminal pressure to 12 mm Hg or less was an unfavourable factor and a predisposition to the development of a complicated course of the disease. The following signs had a significant effect on the recurrence of the disease: age (61–68 years), complications, duration of the disease (more than 4 years), the size of the diverticulum mouth (less than 0.6 cm and more than 1.0 cm), leukocyte intoxication index (more than 2.4 conventional units), the maximum number of rows of the muscle plate of the mucosa and muscle membranes (more than 8.3 and 84 respectively). **Conclusions.** To predict the course of diverticular disease, a comprehensive analysis of the age of patients, the stage of the disease and its duration, the diameter of the diverticular mouth, the sum of alternative signs of trouble, leukocyte intoxication index, the reactive response of neutrophils, the number of rows of myocytes of the muscle plate of the mucosa and muscle membranes is necessary. Their evidentiary value exceeds 70%. The level of intraluminal pressure in the colon can act as a criterion for the complicated course of diverticular disease.

Keywords: diverticular colon disease; clinic; treatment; morphology; intraluminal pressure; connective tissue dysplasia

For citation: Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Krasilnikova (Taratynova) ZV, Kabanov EN, Tevyashov AV, Dubrovina DE, Avakian EI. About diverticular colon disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):15–23. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0028>

Received: 23.10.2023. **Revision received:** 03.11.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Актуальность

Дивертикулярная болезнь (ДБ) — это заболевание, клинические, морфологические и функциональные проявления которого определяются патологическими изменениями как минимум одного из дивертикулов толстой кишки [1, 2]. Распространённость дивертикулёза толстой кишки неуклонно возрастает во всём мире. Это связано с увеличением доли пожилых людей в демографической структуре общества [3–5]. Около 25% с дивертикулами толстой кишки переносят эпизод симптоматической дивертикулярной болезни и 5% имеют осложнённое течение [6].

Несмотря на множество исследований, посвящённых ДБ, результаты лечения данной патологии нельзя признать удовлетворительными [1, 7]. Больные оперируются, преимущественно, в экстренном порядке на фоне развития перитонита, а оперативное пособие в конечном итоге завершается чаще всего наложением стомы с последующей инвалидизацией больных [8]. Наметившийся за последнее время прогресс в различных областях хирургии, к сожалению, мало отразился на совершенствовании хирургической тактики у данного контингента больных [9, 10]. Это связано, прежде всего, с тем, что патогенез данной патологии полностью не изучен. В частности, остаются противоречивыми данные о клинической значимости уровня внутрипросветного давления и степени нарушения синтеза коллагена [11, 12]. Эти критерии в определённой степени могут являться определяющими при разработке научно-обоснованных показаний к плановому хирургическому лечению и при оценке прогнозирования

течения данного заболевания [8, 13]. Всё это в конечном итоге не позволяет в значительной степени своевременно проводить упреждающую консервативную терапию и адекватное оперативное пособие [8, 9, 14]. Изложенные моменты явились отправными для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с осложнённым течением дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Материалы и методы

За 12 лет в клинике госпитальной хирургии Ярославского государственного медицинского университета лечились 194 больных с дивертикулярной болезнью (ДБ) толстой кишки. Женщин было 142 (73,2%), мужчин — 52 (26,8%) в возрасте от 23 до 89 лет. Средний возраст больных составил $65,1 \pm 1,0$ год. Удельный вес больных старше 60 лет достигал 69,6%. Среди данной возрастной группы преобладали женщины (57,3%). В большинстве (86%) наблюдений дивертикулы локализовались в левой половине толстой кишки, причём изолированный дивертикулёз сигмовидной кишки выявлен у 68,0% пациентов, в правой половине — в 4,7% наблюдениях, тотальный дивертикулёз — у 9,3% больных. Установлено преобладание женщин в возрасте старше 60 лет, за исключением локализации дивертикулов в слепой кишке. Дивертикулярная болезнь слепой кишки встречалась только у муж-



чин в 3,6% наблюдений. Тотальный дивертикулёз толстой кишки был характерен для больных старше 60 лет, причём у женщин данная локализация выявлена в 5 раз чаще, чем у мужчин.

Методы исследования были направлены прежде всего на степень выраженности нарушений, причастных к развитию данной патологии. Больным выполнялись клинико-биохимические исследования, включающие в себя определение морфологического состава периферической крови, вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса резистентности организма (ИРО), реактивный ответ нейтрофилов (РОН). С целью определения дисплазии соединительной ткани (ДСТ) использованы критерии Т.Ю. Смольновой (2003 г.). При сумме баллов до 9 у больного диагностировалось ДСТ лёгкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 баллов — средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжёлой степени (выраженная). Для оценки метаболизма в соединительной ткани произведено определение суммарного гидроксипролина в сыворотке крови 27 пациентам с различными вариантами дивертикулярной болезни (по Шараеву, 1981 г.). Группу контроля составили 10 пациентов без ДБ. Показатель общего гидроксипролина в контроле составил $17,65 \pm 1,3$ мкмоль/л.

Измерение внутрипросветного давления в сигмовидной кишке проводилось у 46 больных при помощи аппарата ИиНД 500/75 «Тритон» при выполнении колоноскопии у 133 (68,6%) пациентов. Прибор подключался к инструментальному каналу колоноскопа при входе в сигмовидную кишку при минимальной инсуффляции воздуха в просвет. Контрольную группу составили 12 больных без органической патологии по данным колоноскопии, сопоставимые по полу и возрасту. Данный показатель в контроле составил $5,6 \pm 0,8$ мм рт. ст.

Результаты и обсуждение

Определено, что в сигмовидной кишке чаще встречались размеры устья дивертикулов до 0,5 см и до 0,7 см, что отмечено в 29,4% и 21,1% наблюдений соответственно. Для тотального дивертикулёза характерен размер устья дивертикула более 1,0 см (6,1%). Выявлено, что при всех локализациях, за исключением слепой кишки, преобладали множество дивертикулов. В структуре ДБ встречались осложнённый дивертикулит (20,1%), ДБ с клиническими проявлениями (22,7%), кровотечения из дивертикулов (19,1%) и неосложнённый дивертикулит (18%). Группа больных с перфорацией дивертикула и развитием стеноза составила 19,1% наблюдений. Из них оперировано 97,3% больных. В группе ДБ с клиническими проявлениями, дивертикулитах, кровотечениях удельный вес женщин старше 60 лет выше в 4,7 раза. В груп-

пах со стенозом и перфорацией удельный вес мужчин до 50 лет выше в 5 раз.

Безусловно, большую клиническую значимость представляют варианты клинических проявлений в зависимости от стадии данной патологии. С этой целью была использована классификация Hansen O., Stock W. (1999 г.). Согласно полученным данным, стадия 0 — дивертикулёз выявлена у 44 больных (28,4%), стадия I — острый неосложнённый дивертикулит — в 35 наблюдениях (22,6%), стадия II — острый осложнённый дивертикулит в 65 случаях, из них А) перидивертикулит / флегмонозный дивертикулит — у 28 больных (18,0%), В) дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула) — в 11 случаях (7,1%), С) свободная перфорация дивертикула — у 26 пациентов (16,8%), стадия III — хронический дивертикулит — в 11 наблюдениях (7,1%).

Отмечено, что максимальная встречаемость неосложнённой дивертикулярной болезни приходится на возраст $68,4 \pm 1,8$ лет. Несмотря на это, возраст больных при осложнённом дивертикулите, перфорации и стенозе при ДБ значительно снижался. При кровотечении средний возраст больных возрастает и составляет $73,0 \pm 1,5$ лет. На основании этих данных можно полагать, что возникающее воспаление дивертикула не имеет прямой связи с теорией старения организма, как непосредственного механизма развития данного осложнения. Дивертикулёз и кровотечения из дивертикулов чаще встречаются у лиц старшей возрастной группы, что, по-видимому, характеризует наличие дегенеративных процессов в патогенезе образования дивертикула и возникающее кровотечение. На основании представленных данных отмечено преобладание женщин при стадиях заболевания 0, I, IIА. При стадиях IIВ, IIС и III соотношение мужчин и женщин равное. Данный факт свидетельствует о предрасположенности женщин к дивертикулярной болезни, но развитие воспаления в дивертикуле не имеет связи с половой принадлежностью.

При оценке возрастной характеристики стадий ДБ выявлена тенденция к снижению среднего возраста больных с осложнённым течением заболевания — стадии IIА, IIВ, IIС и III в сравнении с общей группой. Минимальный средний возраст выявлен у больных со свободной перфорацией дивертикула. Повышение возрастного состава при III стадии заболевания, характеризующееся хроническим воспалением, в сравнении с группами IIВ и IIС, свидетельствует, по-видимому, о длительно текущем периоде заболевания со стёртой клинической картиной.

Больные с ДБ госпитализировались в клинику в различные сроки от начала заболевания. В первые сутки госпитализированы 46 пациентов (23,7%), в срок от 1 до 4-х суток — 115 больных (59,3%),

5 и более суток — 33 человека (17,0%). Больные с осложнённым дивертикулитом госпитализировались в клинику не менее чем через сутки после начала заболевания. Группа пациентов со стенозами и свищами госпитализировалась в клинику в срок более чем через 4 суток. При проведённом анализе частота клинических проявлений ДБ при различных вариантах её течения была следующая: болевой синдром выявлен у 162 (83,5%) пациентов, температурная реакция — в 46 случаях (23,7%) и дисфункция стула — в 90 наблюдениях (46,4%). При дивертикулитах с парадивертикулярным воспалением, перфорациях и стенозах во всех наблюдениях отмечен болевой синдром. Боль при кровотечениях из дивертикулов встречалась только в 30,8% наблюдениях, но у данной категории больных всегда отмечалась дисфункция стула. Несмо-

тря на невысокий процент (23,7%) температурной реакции в общей группе больных, стойкое её повышение отмечено более чем у половины больных с осложнённым дивертикулитом и при развитии стенозов. Для всех стадий ДБ характерен болевой синдром, а при ПА, ПВ, ПС и III данный симптом выявлен у всех больных. Дисфункция стула наиболее часто выявляется при ПВ стадии. На основании клинического диагноза производился выбор метода лечения (табл. 1).

Консервативная терапия была эффективна у 158 пациентов (81,4%). Оперативное лечение потребовалось 36 больному (18,6%), при перфорации дивертикула — в 13,4%, при стенозах — 5,2% случаях. Послеоперационная летальность составила 2,8%. Характер операции определялся локализацией ДБ и вариантом осложнения (табл. 2).

Таблица 1. Виды лечения с различными вариантами течения дивертикулярной болезни

Варианты течения дивертикулярной болезни (ДБ)	Консервативная терапия		Хирургическое лечение		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неосложнённая ДБ	44	22,7	0	0	44	22,7
Дивертикулит неосложнённый	35	18,0	0	0	35	18,0
Дивертикулит с парадивертикулярным воспалением	39	20,1	0	0	39	20,1
Перфорация дивертикула, перитонит	0	0	26	13,4	26	13,4
Стеноз, свищи	1	0,5	10	5,2	11	5,7
Кровотечения	39	20,1	0	0	39	20,1
Всего	158	81,4	36	18,6	194	100

Таблица 2. Виды оперативного лечения в зависимости от локализации и клинического течения дивертикулярной болезни

Оперативное лечение	Локализация		Осложнение		Всего
	Левая половина	Правая половина	Перфорация	Стеноз	
Резекция дивертикула	7	7	14	-	14
Резекция сигмовидной кишки	16	-	12	4	16
Левосторонняя гемиколэктомия	6	-	-	6	6
Итого	29	7	26	10	36

Представленные данные показывают, что при перфорации дивертикула выполнялись как изолированные резекции дивертикула, так и резекция поражённой части кишки в 53,9 и 46,1% наблюдений соответственно. При развитии стеноза операцией выбора стала левосторонняя гемиколэктомия 60% пациентов.

Комплексное исследование различных вариантов ДБ, с нашей точки зрения позволило расширить

представление о патогенезе и структурных изменениях, позволило выявить предикторы рецидивов и тяжёлого течения заболевания на основании не только клинико-биохимических показателей, но и данных инструментальных исследований и морфологических изменений стенки кишки.

Установлено, что дисплазия соединительной ткани (ДСТ) наблюдается у всех больных с ДБ, причём лёгкая степень — у 36,6% пациентов,



умеренная — у 63,4% больных. Выявлено, что от степени дисплазии зависят варианты течения ДБ. Установлено, что при лёгкой степени дисплазии в спектре клинических проявлений встречались неосложнённая ДБ (24%), неосложнённый дивертикулит (11,1%), перфорация дивертикула (1,6%). При средней степени ДСТ в структуре ДБ преобладают кровотечения (25,4%) и осложнённый дивертикулит (22%). Отмечено, что перфорация дивертикула встречалась при средней степени ДСТ только у лиц моложе 60 лет. Стадия 0 выявлена только при лёгкой степени ДСТ. При маловыраженной дисплазии не встречается осложнённых стадий заболевания. При лёгкой степени ДСТ лиц в старшей возрастной группе было в 6,2 раза больше в сравнении с более молодой возрастной группой. Отмечено, что средний балл ДСТ снижался в возрастной группе старше 60 лет, как у мужчин, так и у женщин. В молодой возрастной группе средний балл ДСТ был выше на 8,6 — 22%, что свидетельствует о выраженных изменениях со стороны соединительной ткани.

Как показали результаты исследования, уровень лейкоцитов возрастал при развитии перфорации дивертикула и стенозах в 1,7 — 2,2 раза ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась и со стороны ЛИИ. Однако его величина повышалась не только при осложнённых дивертикулитах, стенозах и перфорациях дивертикула, но и при появлении кровотечения (на 70%, $p < 0,05$). Максимальное значение ЛИИ выявлено в группах с перфорацией дивертикула и при развитии стеноза $4,5 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 0,8$ соответственно. При оценке индекса резистентности организма отмечена устойчивая тенденция к снижению данного показателя, особенно при кровотечениях, перфорациях и стенозах (на 17% — 58%, $p < 0,01$). Показатели РОН при всех вариантах течения ДБ оставались на низких значениях.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости было выполнено 167 (86,1%) пациентам. Изменения со стороны толстой кишки, такие как спазм, наличие дивертикулов, утолщение стенки толстой кишки, наличие инфильтрата выявлены у 82 обследованных. Чувствительность данного метода составила 49,1%, специфичность 98%. Следует отметить, что наибольшую чувствительность данный метод имел в группах больных с осложнённым дивертикулитом и со стенозом и составил 87% и 75% соответственно.

Колоноскопия выполнена 133 (68,6%) пациентам с различными вариантами течения ДБ. Наличие дивертикулов в толстой кишке подтверждено в 100% наблюдений. При оценке внутрипросветного давления у 46 больных установлено его повышение при всех вариантах течения ДБ. Средний показатель внутрипросветного давления при ДБ составил $13,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Выявлена тенденция

к снижению внутрипросветного давления у женщин старше 75 лет в сравнении с более молодой возрастной группой. Также отличался и характер повышения внутрипросветного давления при различных вариантах течения и стадиях ДБ. Максимальный уровень давления выявлен у пациентов с неосложнённым течением ДБ. При развитии осложнений ДБ отмечено снижение внутрипросветного давления. Минимальный уровень внутрипросветного давления отмечен при ДБ, осложнённой стенозом, который составил $9,0 \pm 1,0$ мм рт.ст., что лишь в 1,6 раза выше группы контроля и на 43,75% ниже, чем у пациентов с неосложнённым течением данного заболевания. Снижение внутрипросветного давления до 12 мм рт. ст. и менее являлось неблагоприятным фактором. Данный показатель наиболее часто встречался у мужчин, что свидетельствует о предрасположенности данной категории больных к развитию осложнённого течения ДБ. Изучение данного критерия позволяет выявить группу больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Установлено, что степень дисплазии влияет на внутрипросветное давление. Максимальный уровень давления отмечен при лёгкой степени дисплазии и превышал показатель контроля в 2,7 раза ($p < 0,05$). При нарастании явлений дисплазии уровень внутрипросветного давления снижался на 27% ($p < 0,05$). При этом концентрация общего оксипролина в плазме достоверно повышалась при всех степенях выраженности ДСТ ($p < 0,05$). Однако при мало выраженной ДСТ выявлено повышение на 34% уровня общего оксипролина в плазме крови, а при умеренно выраженной — на 25%, что свидетельствует о различных процессах обмена коллагена. При оценке градации уровня общего гидроксипролина в зависимости от течения заболевания установлено, что данный показатель превышал данные контроля в 1,7 раза ($p < 0,05$). Отмечено, что при развитии кровотечения показатель общего гидроксипролина снижался на 13% по сравнению с общей группой.

Безусловно, одним из морфологических критериев развития дивертикулов является изменение мышечных элементов слизистой и мышечной оболочки. В этой связи исследовано 38 биоптатов дивертикулов, которые локализовались в правой половине у 7 пациентов, в левой — в 31 наблюдении. Варианты клинических проявлений были следующими: осложнённый дивертикулит — в 5 наблюдениях, свободная перфорация дивертикула — у 23 больных, хронический дивертикулит — в 10 случаях. При микроскопическом исследовании выявлялись особенности гистологического строения стенок дивертикулов, обусловленные их локализацией и развитием осложнений. В морфологической картине выявлены выраженная диффузная



воспалительная инфильтрация, неравномерное разрушение мышечной пластинки в дне дивертикула и мышечной оболочки, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и эритроцитами в зоне мышечной пластинки, которая местами представлена 1-2 рядами миоцитов.

Установлено, что тонкая часть мышечной пластинки находится в области дна, а толстые участки в районе устья. Было отмечено различие в строении мышечной пластинки слизистой оболочки. Так, для правой половины толстой кишки характерен максимальный разброс в толщине мышечной пластинки от полного её отсутствия до максимальной толщины. На основании проведённого анализа установлено, что при осложнённом дивертикулите определяется утолщение мышечной пластинки устья дивертикула. В зависимости от возникших осложнений данная тенденция сохранялась и достигала наибольшего значения при стенозах. В тоже время происходило её истончение в области дна дивертикула, и она может отсутствовать при стенозах.

При морфологической оценке мышечной оболочки определялось её утолщение во всех наблюдениях. Мышечный слой толстой кишки был представлен 2 слоями плотно лежащих миоцитов. На основании проведённого анализа отмечено, что максимальное утолщение мышечной оболочки происходило при локализации дивертикула в сигмовидной кишке, минимальное утолщение отмечалось в правой половине толстой кишки — в 1,7 раз ($p < 0,05$). При оценке в зависимости от осложнений заболевания максимальная толщина мышечной оболочки выявлена при стенозах и свищах.

При оценке качества жизни больных установлено его снижение при осложнённом течении ДБ. Рецидив заболевания влияет на снижение жизненной активности, психического здоровья и интенсивность боли. Физическое и психическое самочувствие пациентов значительно ухудшается при кровотечениях и рецидиве заболевания. Общие показатели физического компонента здоровья и психического компонента здоровья не имеют достоверного различия у больных с оперативным лечением и без него. Установлено, что выздоровление наблюдалось чаще в возрастных группах до 75 лет в 38,7%. В то же время и максимальное количество рецидивов заболевания отмечалось в данных возрастных группах (в 33 наблюдениях, 17%), причём в возрастной группе до 60 лет чаще у мужчин, чем у женщин. В возрастных группах старше 60 лет рецидив выявлен только у женщин. Установлено, что благоприятное течение наблюдалось при неосложнённой ДБ и свободной перфорации дивертикула. Следует отметить, что рецидив заболевания встречался при кровотечениях в 7,8% случаях, при дивертикулите с парадивертикулярным воспалением — в 5,6%

наблюдениях и при неосложнённом дивертикулите — у 5,0% больных. Выявлено, что на рецидивное течение влияет ДСТ и уровень внутрипросветного давления. Так, увеличение частоты встречаемости признаков ДСТ, приводит к достоверному увеличению числа рецидивов. При рецидивном течении заболевания внутрипросветное давление достоверно снижалось на 7,3% ($p < 0,05$).

С целью доказательности полученных результатов нами исследованы возможности многомерных методов математической статистики: дисперсионного, факторного, множественного регрессионного и дискриминантного анализов. При углублённом анализе установлено, что из исследованных 27 клинических, лабораторных и морфологических показателей, влияющими на рецидив заболевания, клинически значимыми являются возраст (61-68 лет), осложнения, длительность заболевания (более 4 лет), размер устья дивертикула (менее 0,6 см и более 1,0 см), лейкоцитарный индекс интоксикации (более 2,4 условных единиц), максимальное количество рядов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек (более 8,3 и 84 соответственно). При исследовании только клинических данных с исходом заболевания коэффициент регрессии составил 0,7, судя по β -коэффициенту и t -критерию наибольший вклад в регрессию вносит продолжительность всей болезни. По-видимому, увеличение продолжительности болезни от момента появления первых признаков заболевания ведёт к формированию необратимых изменений в стенке кишки и дивертикула и является прогностическим критерием рецидива заболевания.

При включении в регрессионный анализ лабораторных показателей, таких как лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс резистентности организма уровень объяснённой регрессии увеличивается до 79%. Последним этапом в анализ включены гистологические параметры, которые усилили регрессию до 83%. Установлено, что такие показатели как максимальное количество рядов миоцитов мышечной пластинки и мышечной оболочки вносят наибольший вклад в уровень объяснённой регрессии признаков и прямо коррелируют с неблагоприятным исходом заболевания.

Таким образом, для прогнозирования течения дивертикулярной болезни необходим комплексный анализ возраста больных, стадии заболевания и его длительности, диаметра устья дивертикулов, суммы альтернативных признаков неблагоприятного течения, лейкоцитарного индекса интоксикации, реактивного ответа нейтрофилов, количества рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек. Их доказательность превышает 70%. Уровень внутрипросветного давления в толстой кишке может выступать критерием осложнённого течения ДБ.



Выводы

При дивертикулярной болезни дисплазия соединительной ткани в виде лёгкой и умеренной степени выраженности наблюдается во всех случаях. У больных старше 60 лет частота лёгкой степени дисплазии возрастает. В спектре клинических проявлений при лёгкой степени дисплазии преобладает неосложнённое течение заболевания (35,1%), при умеренной — кровотечения (25,4%) и осложнённый дивертикулит (22%).

Давление в толстой кишке при дивертикулярной болезни повышается в 2,4 раза. Максимальный уровень давления наблюдается при начальной стадии заболевания. При появлении осложнений отмечается его снижение (на 60%). Умеренная степень дисплазии соединительной ткани, по сравнению с лёгкой, сопровождается уменьшением внутрипросветного давления на 27%.

В мышечной пластинке слизистой оболочки парадивертикулярной области выраженность изменений возрастает при локализации дивертикулов в правой половине толстой кишки. Утолщение мы-

шечной пластинки в устье дивертикула максимально при стенозах. Утолщение мышечной оболочки наиболее значительно в сигмовидной кишке. При развитии осложнений выявленные нарушения прогрессируют.

Качество жизни пациентов при дивертикулярной болезни определяется вариантами клинических проявлений, возрастом больных, частотой рецидива заболевания и степенью эффективности лечения. Более подвержены изменениям физический и психический компоненты здоровья при осложнённом течении заболевания. После хирургического лечения отмечается их позитивная динамика.

Для прогнозирования течения дивертикулярной болезни необходим комплексный анализ возраста больных, стадии заболевания и его длительности, диаметра устья дивертикулов, лейкоцитарного индекса интоксикации, реактивного ответа нейтрофилов, количества рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек. Их доказательность превышает 70%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В.В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Дряженков И.Г. — набор материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста, редактирование; Красильникова (Таратынова) З.В. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных, написание текста; Кабанов Е.Н. — набор материала; Тевяшов А.В. — набор материала; Дубровина Д.Е. — набор материала, редактирование; Авакян Е.И. — набор материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Dryazhenkov IG — a set of material, responsibility for the integrity of all parts of the article, text writing, editing; Krasilnikova (Taratynova) ZV — a set of material, processing of factual material, statistical data processing, text writing; Kabanov EN — a set of material; Teviashov AV — a set of material; Dubrovina DE — a set of material, editing; Avakian EI — a set of material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

Elibrary Author ID: 568940



Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку
e-mail: dryazhenkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>
РИНЦ Author ID: 315018

Красильникова (Таратынова) Зинаида Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: taratynova.zinaida@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6879-5616>
РИНЦ Author ID: 789824

Кабанов Евгений Николаевич — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: ekabanov1@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>
РИНЦ Author ID: 731712

Тевяшов Александр Владимирович — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a_tevyashov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1230-7870>
РИНЦ Author ID: 781694

Дубровина Дина Евгеньевна — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dinusya2004@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0004-0251-7545>
РИНЦ Author ID: 789638

Авакян Евгения Игоревна — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: jugine-84@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2145-0946>
РИНЦ Author ID: 761774

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author
e-mail: dryazhenkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>
Elibrary Author ID: 315018

Zinaida V. Krasilnikova (Taratynova) — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: taratynova.zinaida@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6879-5616>
Elibrary Author ID: 789824

Evgeny N. Kabanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: ekabanov1@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>
Elibrary Author ID: 731712

Aleksandr V. Teviashov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a_tevyashov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1230-7870>
Elibrary Author ID: 781694

Dina E. Dubrovina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dinusya2004@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0004-0251-7545>
Elibrary Author ID: 789638

Evgenia I. Avakian — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: jugine-84@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2145-0946>
Elibrary Author ID: 761774



Литература/References

1. Михин И.В., Воронцов О.Ф., Грэб К., Нишневич Е.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения дивертикулита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(3):83-88. [Mikhin IV, Vorontsov OF, Graeb C, Nishnevich EV. Actual issues of diagnosis and treatment of diverticulitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(3):83-88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/hirurgia202103183>
2. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалёв А.И. Классификация дивертикулярной болезни. *Колопроктология*. 2014;4(50):5-13. [SHelygin YUA, Achkasov SI, Moskalyov AI. Klassifikaciya divertikulyarnoj bolezni. *Koloproktologiya*. 2014;4(50):5-13. (In Russ).]
3. Лазебник Л.Б., Левченко С.В. Симптоматическая дивертикулярная болезнь толстой кишки у больных старших возрастных групп: клиника и диагностика ее ишемического варианта. *Практическая медицина*. 2014;1(77):94-98. [Lazebnik LB, Levchenko SV. Simptomaticheskaya divertikulyarnaya bolezni' tolstoj kishki u bol'nyh starshih vozrastnyh grupp: klinika i diagnostika ee ishemicheskogo varianta. *Prakticheskaya medicina*. 2014;1(77): 94-98. (In Russ).]
4. Тимербулатов М.В., Куляпин А.В., Лопатин Д.В., Аитова Л.Р. Диагностическая тактика при ведении больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, за 15 лет. *Колопроктология*. 2018;(2):85-88. [Timerbulatov MV, Kulyarin AV, Lopatin DV, Aitova LR. Diagnostic tactics in the management of patients with diverticular disease complicated by a perforated diverticulitis in 15 years. *Koloproktologiya*. 2018;(2):85-88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-85-88>
5. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011 Jul;25(7):385-9. doi: 10.1155/2011/795241. PMID: 21876861; PMCID: PMC3174080.
6. Shahedi K, Fuller G, Bolus R et al. Progression from incidental diverticulosis to acute diverticulitis. *Gastroenterology*. 2012;142(5):144.
7. Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA, van der Peet DL, Meijerink WJ, Cuesta MA. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):670-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d3447d. PMID: 20224374.
8. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Таратынова З.В. Клинические аспекты дивертикулярной болезни. *Эндоскопическая хирургия*. 2014;1:352. [Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Taratynova ZV. Klinicheskie aspekty divertikulyarnoj bolezni. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2014;1:352. (In Russ).]
9. Тимербулатов В.М. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. М.: Джангар. 2007;192. [Timerbulatov VM. Divertikulyarnaya bolezni' tolstoj kishki. М.: Dzhangar. 2007;192. (In Russ).]
10. Чибисов Г.И., Блинников М.М., Бубнов В.К. и др. Хирургическое лечение больных с осложнёнными формами дивертикулярной болезни толстой кишки. *Колопроктология*. 2014;3:100-101. [Chibisov GI, Blinnikov MM, Bubnov VK i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s oslozhnyonnymi formami divertikulyarnoj bolezni' tolstoj kishki. *Koloproktologiya*. 2014;3:100-101. (In Russ).]
11. Рыбачков В.В., Таратынова З.В., Дряженков И.Г. Внутрипросветное давление при дивертикулярной болезни. Малоинвазивные технологии в хирургии. Петрозаводск. ПетрГУ. 2014;136-139. [Rybachkov VV, Taratynova ZV, Dryazhenkov IG. Vnutriprosvetnoe davlenie pri divertikulyarnoj bolezni. *Maloinvazivnye tekhnologii v hirurgii*. Petrozavodsk. PetrGU. 2014;136-139. (In Russ).]
12. Москалев А.И. Клинико-морфофункциональные параллели при хронических осложнениях дивертикулярной болезни: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Москва. 2007;24. [Moskalev AI. Kliniko-morfofunkcional'nye paralleli pri hronicheskikh oslozhneniyah divertikulyarnoj bolezni: avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. Moskva. 2007;24. (In Russ).]
13. Peery AF, Barrett PR, Park D, Rogers AJ, Galanko JA, Martin CF, Sandler RS. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):266-72.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.035. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22062360; PMCID: PMC3724216.
14. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: наблюдение в условиях поликлиники. *Колопроктология*. 2014;83:94-95. [Minushkin ON, Kruchinina MA. Divertikulyarnaya bolezni' tolstoj kishki: nablyudenie v usloviyah polikliniki. *Koloproktologiya*. 2014;83:94-95. (In Russ).]

Конкремент мочевого пузыря на фоне этапного лечения экстрофии (клинический случай)

Шорманов И. С. ¹, Щедров Д. Н. ^{1,2}, Соловьёв А. С. ¹, Гарова Д. Ю. ³, Морозов Е. В. ², Соколов С. В. ², Смирнова К. С. ¹

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - ГБУЗ Ярославской области «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

³ - ГБУЗ Ярославской области «Центральная городская больница», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Конкременты мочевого пузыря — это одно из наиболее частых и трудно корригируемых осложнений экстрофии мочевого пузыря. Значительный удельный вес струвитов в структуре конкрементов часто создаёт ошибочное мнение о размерах последних и затрудняет выбор тактики. Представлен случай этапного лечения экстрофии мочевого пузыря, осложненной образованием конкремента мочевого пузыря на фоне текущего активного воспалительного процесса. Контактная цистолитотрипсия является наиболее предпочтительным и наименее травматичным методом освобождения от конкремента мочевого пузыря любых размеров. В случае анатомического закрытия уретры наиболее рационален доступ через аппендикостому, позволяющий ввести инструмент достаточного для эффективного выполнения вмешательства диаметра.

Ключевые слова: конкремент мочевого пузыря; экстрофия мочевого пузыря; контактная литотрипсия

Для цитирования: Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Соловьёв А. С., Гарова Д. Ю., Морозов Е. В., Соколов С. В., Смирнова К. С. Конкремент мочевого пузыря на фоне этапного лечения экстрофии (клинический случай). *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):24–28. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0029>

Поступила: 11.09.2023. **В доработанном виде:** 15.09.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Bladder concretion against the background of staged treatment of exstrophy (clinical case)

Igor S. Shormanov ¹, Dmitriy N. Shedrov ^{1,2}, Andrey S. Soloviev ¹, Daria Yu. Garova ³, Eugene V. Morozov ², Sergey V. Sokolov ², Ksenia S. Smirnova ¹

Abstract

Bladder concretions are one of the most frequent and difficult to correct complications of bladder exstrophy. The significant proportion of struvites in the structure of concretions often creates an erroneous opinion about the size of the latter and makes it difficult to choose tactics. A case of staged treatment of bladder exstrophy complicated by the formation of a bladder concretion against the background of the current active inflammatory process is presented. Contact cystolithotripsy is the most preferred and least traumatic method of getting rid of bladder concretion of any size. In the case of anatomical closure of the urethra, access through the appendicostomy is most rational, allowing the insertion of an instrument of sufficient diameter for effective intervention.

Keywords: bladder concretion; bladder exstrophy; contact lithotripsy

For citation:

Shormanov IS, Shedrov DN, Soloviev AS, Garova DYu, Morozov EV, Sokolov SV, Smirnova KS. Bladder concretion against the background of staged treatment of exstrophy (clinical case). *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):24–28. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0029>

Received: 11.08.2023. **Revision received:** 15.09.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Актуальность

Экстрофия — наиболее тяжёлый порок развития мочевого пузыря, сопровождающийся грубыми нарушениями как его анатомии, так и функции и требующий преимущественно этапной коррекции. В ряде случаев тяжесть порока вынуждает хирургов идти не по пути восстановления естествен-

ной анатомии, а избирать методы альтернативного дренирования мочевого пузыря, что имеет отрицательные последствия с точки зрения развития отдалённых осложнений [2]. Формирование конкремента в полости мочевого пузыря — одно из наиболее частых и плохо корригируемых осложнений



экстрофии [2, 6]. Лечение в ряде случаев затруднительно и требует применения ряда инвазивных, в т. ч. и «открытых» оперативных вмешательств [1, 4]. Результаты лечения его часто остаются неудовлетворительными [5].

Больные с камнями мочевого пузыря на фоне экстрофии являются самостоятельной категорией пациентов, отличающейся от больных с камнями других локализаций по механизму формирования, размерам конкрементов, спектру осложнений и ряду других показателей [9].

Клиническое наблюдение

Пациент Глеб В., 2008 г.р. (15 лет), поступил в отделение уроandroлогии в плановом порядке 10.07.2023 г. с диагнозом конкремент мочевого пузыря, состояние после этапного хирургического лечения экстрофии мочевого пузыря. Носитель аппендикovesикостомы по Митрофанову.

Жалобы на периодическую гематурию, боли в нижних отделах живота.

Из анамнеза. Родился доношенным с экстрофией мочевого пузыря, размер площадки 2,0*3,0 см, диастаз лонных костей 28 мм. В возрасте 5 дней оперирован по поводу экстрофии мочевого пузыря — выполнена первичная пластика мочевого пузыря и шейки местными тканями, сведение костей лонного сочленения, 2-х сторонняя надацетабулярная поперечная остеотомия. В послеоперационном периоде без особенностей, налажено вытяжение по Блаунту. В возрасте 19 дней начата терапия, направленная на увеличение объема мочевого пузыря.

В возрасте 1 г. 9 мес. проведена операция — пластика уретры по Ренсли-Кентвелу, в послеоперационном периоде свищ диаметром 0,1 см в непубикальном углу, мочеиспускание по неоуретре и свищу.

В возрасте 3 лет (25.10.2011 г.) проведена операция — пластика шейки мочевого пузыря местными тканями. Антирефлюксная операция по Коэну с 2-х сторон; сведение и фиксация лонного сочленения. В послеоперационном периоде констатирован микроцистис с ёмкостью пузыря 5 мл, лигатурный конкремент мочевого пузыря размерами 1,0*1,5 см; стеноз неоуретры, диастаз лонных костей до 4,5 см.

В возрасте 4 лет (25.06.2013 г.) выполнена уретероцистоскопия. На 4 часах условного циферблата в области дна мочевого пузыря обнаружен конкремент размерами 1,5*2,0 см. Выполнены: лазерная абляция стриктуры уретры, контактная цистолитотрипсия. При фрагментации конкремента обнаружена лигатура, которая была удалена при помощи биопсийных щипцов.

В возрасте 5 лет (19.11.2014 г.) проведена операция — пластика шейки мочевого пузыря по

Келли; цистолитоэкстракция; интубация мочеточников.

В возрасте 7 лет (25.11.2015 г.) — введение ботулинического токсина типа А в детрузор мочевого пузыря; эндоскопическая коррекция шейки мочевого пузыря объёмобразующим веществом. Устье правого мочеточника латерализовано, округлой формы, зияет. В стенку мочевого пузыря в 30 точках введено 100 ЕД ботулинического токсина типа А. В подслизистый слой шейки пузыря введено 1,0 мл объёмобразующего вещества (декстраномера/гиалуроновой кислоты).

В возрасте 8 лет (28.03.2017 г.) — пластика шейки мочевого пузыря. Двусторонняя надацетабулярная остеотомия по Хиари со сведением и фиксацией лонных костей.

В период с октября 2020 г. по апрель 2021 г. был консультирован и оперирован в педиатрическом госпитале Грейт Ормонд Стрит (профессор Имран Муштак). Выполнены увеличение мочевого пузыря и операция Митрофанова (2020 г.), закрытие шейки мочевого пузыря, орхопексия по Шемахеру справа (2021 г.)

Настоящая госпитализация 10.07.2023 г. (15 лет) с диагнозом конкремент мочевого пузыря. Состояние после хирургического лечения экстрофии мочевого пузыря. Носитель аппендикovesикостомы по Митрофанову.

По органам статус без грубых изменений. Аппендикостома функционирует, режим катетеризации 5-6 раз в сутки. Объём мочевого пузыря до 350 мл.

На обзорной рентгенограмме определяется тень конкремента в проекции мочевого пузыря размерами около 20*30 мм с неровными краями (рис. 1).

В общем анализе мочи: эритроциты — 20-25-30 в поле зрения; лейкоциты — 10-20 в поле зрения.

Посев мочи на флору: *K. pneumonia* 10⁷ КОЕ/мл.

Цистоскопия через аппендикovesикостому Митрофанова: вход в пузырь свободный, форма мочевого пузыря неправильная. Слизистая отёчная, гиперемирована. Остаточной мочи практически нет (катетеризирован перед исследованием). На дне пузыря определяется конкремент диаметром около 45 мм с неровными краями, расположен свободно в полости, бугристый. Сфинктерный аппарат резервуара достаточный.

Операция 17.08.2023 г. — контактная ультразвуковая литотрипсия конкремента мочевого пузыря. Ультразвуковой литотриптор Olympus Shockpulse-Se, волна непрерывная 21000 Гц с переменной подачей ударно-волновой энергии 300 Гц. Зонд 1,9 мм. Уретероскоп диаметр 9-11,5 ch., прямая оптика. Аспирация каменной крошки. Продолжительность операции — 4 ч 10 минут (рис. 2, рис. 3).



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма



Рис. 2. Конкремент мочевого пузыря. Начало фрагментирования

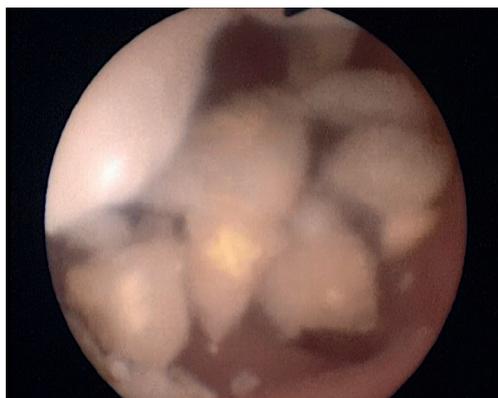


Рис. 3. Крупная фрагментация конкремента мочевого пузыря с последующей литотрипсией фрагментов и аспирацией каменной крошки

Малые фрагменты конкремента исследованы на химический состав (ведделит — 20%; гидроксипапатит — 10%; струвит — 70%).

Послеоперационный период без особенностей. Выписан с освобождением от конкремента.

Обсуждение

Одним из наиболее частых осложнений экстропии мочевого пузыря является формирование конкрементов в его полости. Вероятность данной патологии при классической экстропии достигает 16% и при клоакальной — 25% [2]. По данным *Dahril Ismy J.* (2022 г.) до 50% пациентов с реконструированным мочевым пузырем подвергаются камнеобразованию в течение жизни [1]. *Осунев И.Б.* (2007 г.) приводит аналогичные данные — 15-51% [10]. Несколько меньшие данные приводит *Schlomer B.J.* (2014 г.) — 13,3-36% анализируя мировой опыт по данным различных клиник, максимальная частота камнеобразования отмечена им при операциях на шейке мочевого пузыря и наличии стомы [7]. Предпосылками к её развитию является ряд факторов: нарушение опорожнения мочевого пузыря, невозможность опорожнения пузыря через уретру, преимущественно этапные операции на мочевом пузыре, метаболические нарушения, развитие хронической болезни почек [2, 5].

Методы удаления конкрементов мочевого пузыря разнообразны, стандартными и общепринятыми методиками является открытая цистолитотомия при крупных конкрементах и трансуретральная цистолитотрипсия с применением различных видов энергий, однако в детском возрасте она имеет ряд ограничений технического и анатомического характера; альтернативными доступами к конкременту является перкутанный чрезкожный или доступ через аппендикостому [1]. Последний наиболее физиологичен. Вместе с тем, освобождение от конкремента при его размерах более 5 см путём малоинвазивных методов представляется сомнительным, что делает у данной категории пациентов 1-ой линией выбора открытые традиционные вмешательства [5]. Тем не менее, последствия их для ранее оперированного мочевого пузыря ограниченной ёмкости остаются самыми негативными, что требует поиска иных решений [6]. Вариабельность операций, обусловленных экстропией мочевого пузыря и разнообразие используемых хирургических техник вынуждают применять в ряде случаев нестандартные доступы в коррекции осложнений [8].

Серьёзной проблемой остаётся рецидивирование конкрементов, достигающее 39% и даже 52% [2, 3]. Важную роль в его профилактировании играет оценка структуры конкремента [2]. Считается что конкременты мочевого пузыря представляют собой преимущественно апатит кальция, моногидрат оксалата кальция или фосфат магния аммония, рецидивирование очень часто связано с струвитным компонентом вследствие инфекции мочевых путей [2]. *Szymanski K.M.* (2014 г.) указывает на преимущественно инфекционный характер конкрементов в реконструированном мочевом пузыре до 69% [3].



Заключение

Конкременты мочевого пузыря — это одно из наиболее частых и труднокорректируемых осложнений экстропии мочевого пузыря. Значительный удельный вес струвитов в структуре конкремента часто создаёт ошибочное представление о его размерах и затрудняет выбор тактики. Контактная

цистолитотрипсия является наиболее предпочтительным и наименее травматичным методом освобождения от конкремента мочевого пузыря, при любых размерах. В случае анатомического закрытия уретры наиболее оптимален доступ через аппендикостому, позволяющий ввести в полость мочевого пузыря инструмент достаточного диаметра.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шорманов И. С. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Щедров Д. Н. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста, выполнение оперативного вмешательства; Соловьёв А. С. — написание текста, курация пациента; Морозов Е. В. — курация пациента, выполнение оперативного вмешательства, сбор и обработка материала; Соколов С. В. — редактирование, сбор и обработка материала; Гарова Д. Ю. — сбор и обработка материала; Смирнова К. С. — сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорманов Игорь Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>
РИНЦ Author ID: 584874

Щедров Дмитрий Николаевич — д. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением детской уроandroлогии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>
РИНЦ Author ID: 038429

Соловьёв Андрей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>
РИНЦ Author ID: 975843

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Shormanov IS — concept and design of the study, editing; Shchedrov DN — responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text, performing surgery; Solovyov AS — writing the text, patient supervision; Morozov EV — patient supervision, surgical intervention, collection and processing of material; Sokolov SV — editing, collection and processing of material; Garova DYU — collection and processing of material; Smirnova KS — collection and processing of material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Shormanov — Doctor of Medicine, Professor, Head. Department of Urology with Nephrology FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>
RSCI Author ID: 584874

Dmitriy N. Shchedrov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head. Department of Pediatric Uroandrology, State Budgetary Institution Yaroslavl Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>
RSCI Author ID: 038429

Andrey S. Solovyov — Ph.D., Associate Professor, Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>
RSCI Author ID: 975843

Гарова Дарья Юрьевна — врач детский уролог-андролог ГБУЗ ЯО Центральная Городская Больница, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dar.garova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4457-9694>

РИНЦ Author ID: 1141743

Морозов Евгений Владимирович — к. м. н., врач детский уролог-андролог ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: wasker93@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3451-5494>

РИНЦ Author ID: 1038334

Соколов Сергей Вячеславович — к. м. н., зам. главного врача ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» по хирургической помощи, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sokolovsergey@indox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3176-8229>

РИНЦ Author ID: 851385

Смирнова Ксения С. — студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: iksushas2003@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-1385-4410>

Daria Yu. Garova — doctor pediatric urologist-andrologist GBUZ YaO Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dar.garova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4457-9694>

RSCI Author ID: 1141743

Eugene V. Morozov — Ph.D., pediatric urologist-andrologist, Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: wasker93@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3451-5494>

RSCI Author ID: 1038334

Sergey V. Sokolov — Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of the Regional Children's Clinical Hospital for surgical care, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sokolovsergey@indox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3176-8229>

RSCI Author ID: 851385

Ksenia S. Smirnova — student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: iksushas2003@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-1385-4410>

Литература/References

- Dahril, Ismy J, Asnafi A, Pratama R. Percutaneous cystolithotripsy of bladder stones in children: A case series, an experience from a tertiary hospital. *Urol Ann.* 2022 Jan-Mar;14(1):85-88. doi: 10.4103/UA.UA_177_20.
- Silver RI, Gros DA, Jeffs RD, Gearhart JP. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. *J Urol.* 1997 Sep;158(3 Pt 2):1322-6. doi: 10.1097/00005392-199709000-00175.
- Szymanski KM, Misseri R, Whittam B et al. Cutting for stone in augmented bladders-what is the risk of recurrence and is it impacted by treatment modality? *J Urol.* 2014 May;191(5):1375-80. doi: 10.1016/j.juro.2013.11.057.
- Ouattara Y, Koné J. Lithiase vésicale géante [Giant bladder stone]. *Pan Afr Med J.* 2018 Jan 12; 29:28. French. doi: 10.11604/pamj.2018.29.28.13701.
- Ahmed F, Alyhari Q, Al-Wageeh S et al. Giant urinary bladder calculi in a 60-year-old man: a case report. *Pan Afr Med J.* 2022 Jan 27; 41: 78. doi: 10.11604/pamj.2022.41.78.33131.
- Sankar U, Chatterjee I. Percutaneous Cystolithotomy in Augmented Bladders. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021 Jul-Aug; 26(4): 250 — 252. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_128_20.
- Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):1043-50. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.03.007.
- De Fazio AM, Borofsky MS. Transrectal Ureteroscopic Stone Management in a Patient with Ureterosigmoidostomy. *J Endourol Case Rep.* 2020 Mar 11; 6(1):10-12. doi: 10.1089/cren.2019.0047.
- Бощенко В. С., Гудков А. В., Лозовский М. С. Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия камней мочевого пузыря. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/retrogradnaya-kontaktная-elektroimpulsnaya-litotripsiya-kamney-mochevogo-puzuzya> (дата обращения: 27.08.2023).
- Осипов И. Б., Лебедев Д. А., Соколова Н. Г. и др. Вторичные камни после оперативной коррекции экстрофии мочевого пузыря. *Урология.* 2007;5:10-13.

Отёк костного мозга при остеоартрите коленного сустава

Носков С. М. ¹, Снигирева А. В. ¹, Паруля О. М. ¹, Шепеляева Л. С. ¹, Микрюков А. А. ²

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - Центр лучевой диагностики «Мед Арт», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Термин «отёк (повреждение) костного мозга» при МРТ-исследовании коленного сустава принят для описания зон снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях или повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях в субхондральной кости. Отёк костного мозга (ОКМ) классифицируется как ишемический (остеонекрозы), механический (травмы) и реактивный (артриты) типы. В обзоре рассмотрены причины и различия ОКМ при спонтанном и вторичном остеонекрозе, дана характеристика синдрома преходящего ОКМ. ОКМ при травмах и ушибах обычно обратим и проходит примерно через 2–4 месяца, если сопровождается кортикальным переломом — через 6–12 месяцев. Усталостный перелом развивается вследствие многократной перегрузки нормальных костных структур, тогда как переломы в зонах субхондральной костной недостаточности возникают спонтанно в патологически изменённых костных тканях (например, остеопоротические кости), без каких-либо травм или перегрузок. Гистологическое исследование повреждённой субхондральной кости при ишемическом и механическом ОКМ выявляет кровоизлияния, микроразрушения костных трабекул и сосудистые аномалии, и практически полное отсутствие непосредственно отёка в зонах МРТ-позитивных по увеличению содержания внеклеточной жидкости, что частично может быть объяснено методологическими сложностями выявления увеличения внеклеточной жидкости гистопатологическими методами. Для консервативной терапии ишемического и механического ОКМ предложены простациклин и бисфосфонаты.

При остеоартрите коленных суставов (ОА) ОКМ рассматривается в качестве маркера быстрого прогрессирования. Представлены данные о влиянии ожирения, лечебной физкультуры и диеты, использования трости на ОКМ. Анализ эффективности консервативной терапии доказал слабopоложительный ответ на применение бисфосфонатов. Ингибиторы фактора роста нервов (NGF) — моноклональные антитела к NGF (танезумаб и фулранумаб) — снижали выраженность боли, но приводили к увеличению частоты остеонекрозов и эндопротезирования. В двух исследованиях продемонстрировано снижение интенсивности ОКМ при пероральном приёме хондроитин сульфата. Внимание ортопедов сосредоточено на субхондропластике фосфатами кальция. Субхондральное пломбирование, укрепляя кость и замещая утраченную барьерную функцию хряща, оказывает симптоматическое действие и эффективно противодействует развитию ОКМ, хотя отдалённые результаты нуждаются в изучении.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; остеоартрит; отек костного мозга; лечение

Для цитирования: Носков С.М., Снигирева А.В., Паруля О.М., Шепеляева Л.С., Микрюков А.А. Отёк костного мозга при остеоартрите коленного сустава. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):29–42. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0030>

Поступила: 27.11.2023. В доработанном виде: 05.12.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint

Sergey M. Noskov ¹, Anna V. Snigireva ¹, Olesya M. Parulya ¹, Lyudmila S. Shepelyaeva ¹, Andrey A. Mikryukov ²

¹ - Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² - "Med Art" radiodiagnostic center, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The term "bone marrow edema" (BME) in MRI examination of the knee joint is used to describe areas of decreased signal intensity on T1-weighted images or increased signal intensity on T2-weighted images in the subchondral bone. BME is classified into ischemic (osteonecrosis), mechanical (trauma), and reactive (arthritis) types. In this review, the causes and differences in BME with spontaneous and secondary osteonecrosis and other characteristics of BME transitioning to a syndrome are considered. BME with injuries and bruises is usually reversible and passes after approximately 2–4 months, if accompanied by a cortical fracture, after 6–12 months. A fatigue fracture develops as a result of repeated overloading of normal bone structures, whereas fractures in zones of subchondral bone insufficiency spontaneously occur in pathologically changed bone tissues (for example, osteoporotic bones) without any trauma or overloading. Histological examination of the damaged subchondral bone in ischemic and mechanical BME revealed hemorrhages, microdestruction of bone trabeculae and vascular anomalies, and almost complete absence of direct edema in MRI-positive zones due to increased extracellular fluid content, which can be partially explained by methodological difficulties in detecting increased extracellular fluid by histopathological methods. Prostacyclin and bisphosphonate have been proposed as conservative therapies for ischemic and mechanical BME.

In osteoarthritis (OA) of the knee joints, BME is considered a marker of rapid progression. Data on the influence of obesity, therapeutic exercise and diet, and the use of a cane on BME are presented. Analysis of the effectiveness of conservative therapy revealed a weakly positive response to bisphosphonates. Inhibitors of nerve growth factor (NGF) — monoclonal antibodies to nerve growth factor (like tanezumab and fulranumab) — reduced the severity of pain but led to an increase in the frequency of osteonecrosis and endoprosthesis. Two studies have shown a decrease in the intensity of BME with oral chondroitin sulfate. The attention of orthopedists is focused on subchondroplasty using calcium phosphates. Subchondral filling, which strengthens the bone and replaces the lost barrier function of cartilage, has a symptomatic effect and effectively counteracts the development of BME, although the long-term results need to be studied.

Keywords: magnetic resonance imaging; osteoarthritis; edema of the bone marrow; treatment

For citation: Noskov SM, Snigireva AV, Parulya OM, Shepelyaeva LS, Mikryukov AA. Bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):29–42. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0030>

Received: 27.11.2023. **Revision received:** 05.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение

Остеоартрит коленных суставов (ОА) является ведущей причиной боли и инвалидности в категории пожилого населения. Рентгенологическими характеристиками ОА являются деградация хряща, изменения в субхондральной кости и образование остеофитов. Клинически дополнительно обычно выявляются мышечная слабость, воспаление синовиальной ткани и сухожилий. Актуальность ОА во многом также обусловлена нарастающим старением цивилизации, особенно в развитых странах мира, и пандемией ожирения.

В практику обследования больных ОА уверенно вошла магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая конкретизировать степень хондро-

маляции, детально описывать характер поражения внутренних связочных структур коленного сустава, проводить динамическое наблюдение. МРТ-обследование, кроме того, пополнило лексический минимум специалистов термином «отёк костного мозга» (ОКМ) (*англ.* bone marrow edema; BME). Термин ОКМ классически используется для описания изменений интенсивности сигнала, обнаруженных на МРТ-изображениях, чувствительных к содержанию жидкости [1]. Повышение содержания внеклеточной жидкости в костном мозге проявляется снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях или повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях [2] с жироподавлением (рис. 1).

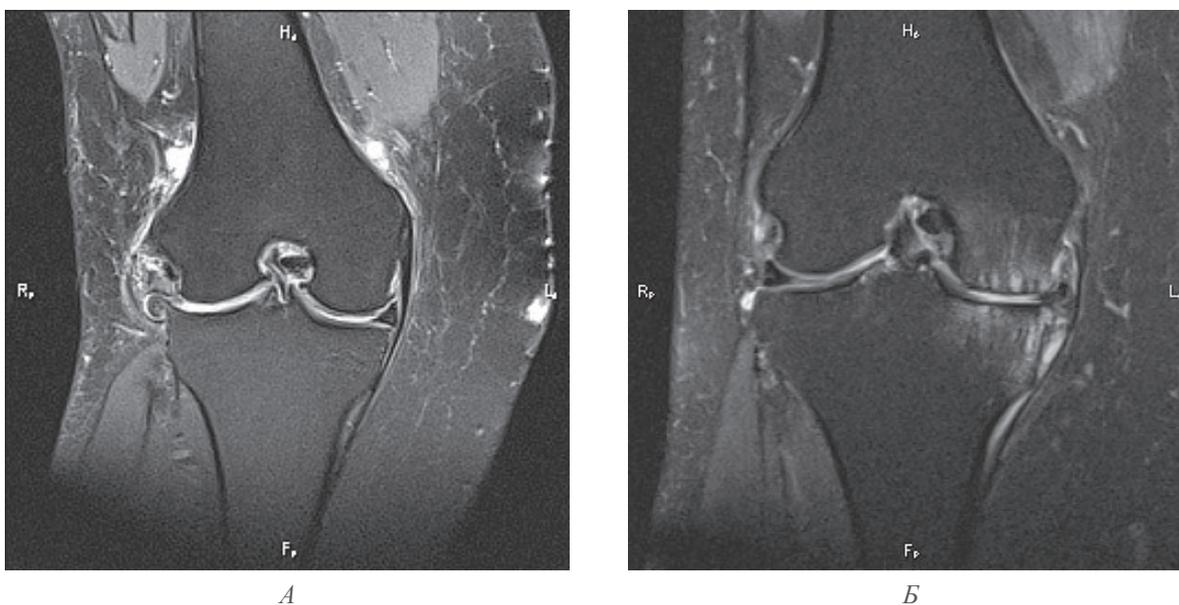


Рис. 1. А — отёк костного мозга отсутствует; Б — отёк костного мозга медиального мыщелка бедренной кости и медиального плато большеберцовой кости

Типичные изменения интенсивности сигналов, характерные для ОКМ являются неспецифическими и обнаруживаются при совершенно различных по этиологии и патогенезу патологических про-

цессах в коленном суставе (травмах, опухолях, инфекционных и неинфекционных артритах и др.), требующих дифференцированных подходов к лечению.

Существует несколько классификаций ОКМ. Выделяют первичный и вторичный ОКМ. По этиологии он подразделяется на травматический, дегенеративный, воспалительный, сосудистый, инфекционный, метаболический, ятрогенный, неопластический [3].

В зависимости от зоны поражения кости субхондральный, трабекулярный, перифокальный.

Наиболее простая классификация ОКМ коленного сустава [4] включает три категории:

- ишемический ОКМ (остеонекроз, синдром проходящего отёка костного мозга, рассекающих остеохондрит);
- механический ОКМ (костный ушиб (контузия), микропереломы, стресс-зависимый ОКМ, стресс-переломы);
- реактивный ОКМ (артрит коленных суставов, остеоартрит, послеоперационный ОКМ, опухоль-зависимый ОКМ).

Ишемический ОКМ

Остеонекроз коленного сустава подразделяется на вторичный и спонтанный остеонекроз (СОНК) [5]. Вторичный остеонекроз наблюдается у более молодых пациентов (20–55 лет), обычно имеющих типичные факторы риска развития остеонекроза. Механизмы развития остеонекроза: увеличение количества и размеров адипоцитов, нарушение сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза (алкоголизм, стероидная терапия); ухудшение «качества» собственно костной ткани вследствие генерализованного или локального остеопороза; нарушение факторов внутрисосудистого свёртывания, способствующих образованию микротромбов [6]. У пациентов обычно проявляются множественные очаги некроза в метафизарной и/или диафизарной кости.

СОНК наблюдается у пожилых пациентов (> 55 лет) без классических факторов риска остеонекроза. Наблюдается преобладание женщин с изолированным участием медиального мыщелка бедренной кости. В проспективном МРТ-исследовании среди 176 пациентов, страдающих от боли в коленных суставах СОНК выявлен в 3,4 % случаев. В категории лиц старше 65 лет распространённость достигла 9,4 % [7].

Синдром проходящего ОКМ (преходящий остеопороз) связывают с диффузной подострой ишемией костного мозга. Типична картина обширного, диффузного с вовлечением всего квадранта коленного сустава в отсутствие каких-либо других морфологических изменений и анамнеза травмы. На рентгенограммах через 4–6 недель обнаруживается небольшая деминерализация поражённого участка, при гистологическом исследовании патологии не выявляется. В большинстве случаев характерно обратимое течение с самопроизвольным заживлением в течение 3–12 месяцев (в среднем, 6 месяцев) [8].

Механический ОКМ

Костные ушибы коленного сустава являются распространённым явлением и часто наблюдаются после прямого контакта, компрессионных или дистракционных травм. При ударе, сдавливающая сила непосредственно поражает кортикальную кость и рассеивается в губчатом веществе кости. Величина травмирующей силы является основным фактором, имеющим решающее значение для визуальных МРТ-изображений. В случае значительного локального удара может наблюдаться вдавленный перелом коркового слоя кости, при меньшей травмирующей силе, недостаточной, чтобы разрушить губчатую кость, возникает контузия (ушиб) костного мозга (рис. 2).

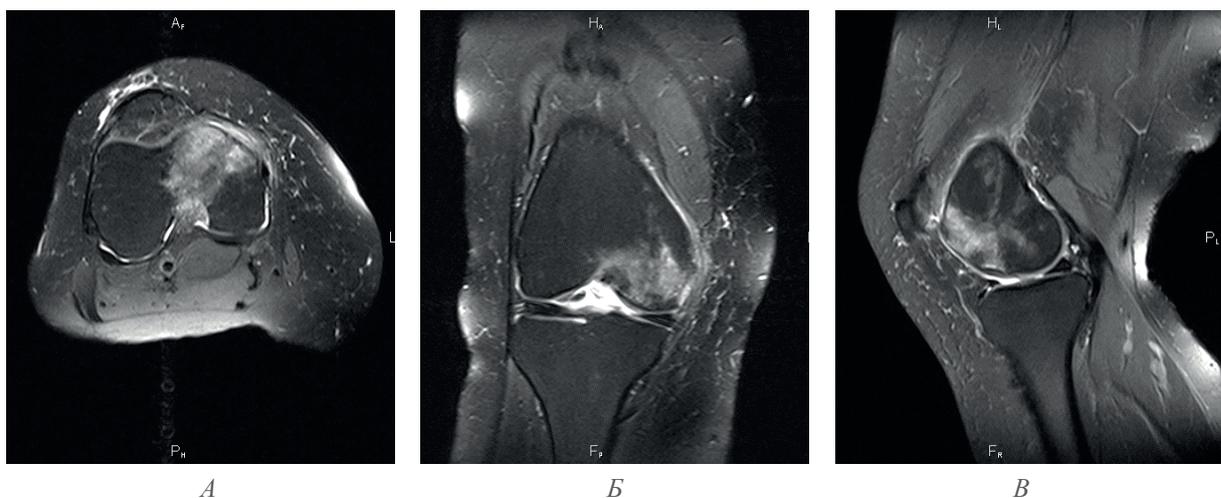


Рис. 2. Контузия коленного сустава. Проекции: А — аксиальная, Б — коронарная, В — сагиттальная. Отек костного мозга в области медиального мыщелка бедренной кости.



Ушиб кости не виден как перелом на плёночных рентгенограммах или КТ [9]. Некоторые из наиболее распространённых состояний, сопровождающихся ОКМ, включают контузию кости при разрыве передней крестообразной связки и поражении латерального мыщелка бедра [10].

Стресс-переломы подразделяют на усталостные и переломы в зонах субхондральной костной недостаточности. Усталостный перелом развивается вследствие многократной перегрузки нормальных костных структур. В отличие от этого, переломы в зонах субхондральной костной недостаточности возникают спонтанно в патологически изменённых костных тканях (например, остеопоретические кости), без каких-либо травм или перегрузок [11].

Предложена гипотеза функционирования в колоне структурного комплекса мениск-хрящ-субхондральная кость, где повреждение одного компонента неизбежно влияет на два других. Таким образом, любая аномалия в этом функциональном блоке, вызванная травмой мениска и/или хряща, увеличивает нагрузку, передаваемую на субхондральную кость, на которую она не рассчитана, что приводит к субхондральной недостаточности и последующему перелому [12].

Гистологическое исследование повреждённой субхондральной кости при ишемическом и механическом ОКМ выявляет кровоизлияния, микроразрушения костных трабекул и клеточные, а также сосудистые аномалии, которые переходят в очаговый некроз через несколько дней [13]. Затем некротическая ткань заменяется новой губчатой костью. В некоторых случаях этот процесс регенерации является недостаточным, а поражения необратимы, что приводит к коллапсу суставной поверхности.

При гистологической оценке зарегистрировано практически полное отсутствие непосредственно отёка костного мозга в зонах МРТ-позитивных по увеличению содержания внеклеточной жидкости. Высокая интенсивность сигнала, обнаруженная в этой ситуации, может быть названа повреждением костного мозга, отражая это структурное повреждение субхондральной кости, а не регионарный отёк [14]. В связи с этим ряд авторов считает термин ОКМ несостоятельным и использует термин «повреждение костного мозга» (ПКМ; *англ.* bone marrow lesion; BML) [15].

Лечение ишемического и механического ОКМ

Консервативное лечение ишемического и механического ОКМ основано на применении противовоспалительных и обезболивающих препаратов в сочетании со снижением нагрузки на поражённую конечность в течение 3–8 месяцев в зависимости от клинических симптомов и результатов рентгенологического исследования [16].

Два дополнительных лекарственных препарата, которые были предложены для лечения ОКМ — это простаглицлин и бисфосфонаты [17].

Простаглицлин является сосудорасширяющим средством; его использование направлено на улучшение перфузии тканей с нарушением кровотока. Это также снижает проницаемость капилляров, ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает концентрацию свободных радикалов. Однако механизм, который объясняет уменьшение боли при ОКМ, неизвестен. Некоторые исследования продемонстрировали эффективность простаглицлина для лечения ОКМ в короткие периоды наблюдения [18] со значительной динамики боли в течение первых 3–6 месяцев. Отмечены неудовлетворительные итоги на более поздних стадиях заболевания [19].

Бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, таким образом, уменьшая резорбцию кости. Их использование направлено на то, чтобы избежать коллапса субхондральной кости, возникающего в результате локальной резорбции кости, вызванной реакцией на перелом. Результаты клинических исследований противоречивы. *Meier C и соавт.* [20] не наблюдали значительных различий между ибандронатом и плацебо в единственном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, о котором сообщалось в литературе. В другом исследовании обнаружены клинические и радиологические преимущества при использовании этого класса препаратов [21].

Для сравнения влияния на ОКМ и его клинические проявления 10 пациентам был внутривенно введён простаглицлин илопрост и 10 пациентам бисфосфонат — ибандроновая кислота [22]. Уменьшение ОКМ было выявлено в 47 % случаев, полное исчезновение ОКМ — в 40 %. Изменения сопровождалось улучшением показателей WOMAC, SF-36 и ВАШ как в группе простаглицлина, так и в группе бисфосфоната. При межгрупповом сравнении более выраженная положительная динамика регистрировалась в группе простаглицлина, однако разница не была достоверной.

Имеющиеся в литературе данные по применению простаглицлина и бисфосфонатов ограничены, требуют дальнейшего изучения и не позволяют рекомендовать эти препараты для рутинного применения в терапии ишемического и механического ОКМ.

Реактивный отёк костного мозга

Min Li и соавт. продемонстрировали, что у больных ревматоидным артритом (РА) с болью в коленном суставе наличие ОКМ ассоциировалось с ранним появлением эрозий, большей воспалительной активностью (DAS28, СРБ, РФ и АЦЩП) по сравнению с пациентами без ОКМ [24]. ОКМ при РА чаще

встречается в лучезапястных, 2–3 пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах, предшествует появлению эрозий и их прогрессированию, коррелирует с активностью заболевания и имеет прогностическое значение, в связи с чем в настоящее время используется в клинических исследованиях для ранней оценки эффективности лечения [25].

Ятрогенный ОКМ встречается в 40–80 % случаев вокруг зоны хирургического вмешательства на коленном суставе, но не является специфичным, его наличие не связано с клинической симптоматикой и прогнозом [26].

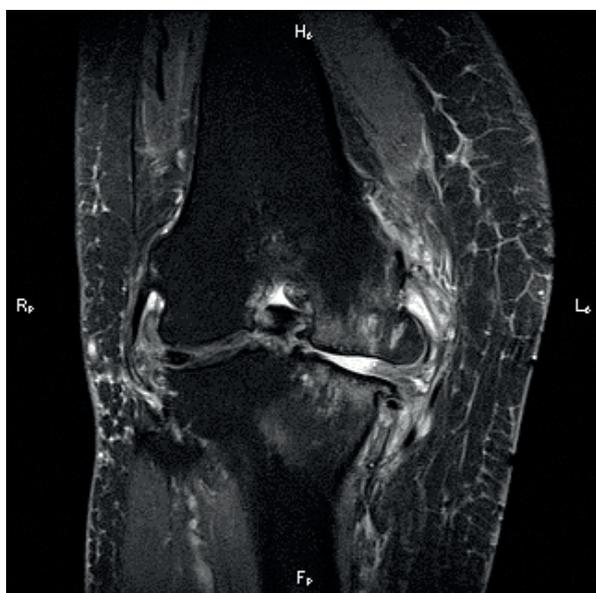
При бактериальных (септических) артритах изменение МРТ сигнала может подтверждать вовлечение в патологический процесс кости, т. е. остеомиелит. Однако, по МРТ-изображениям трудно дифференцировать непосредственное инфекцион-

ное повреждение и реактивный отёк костного мозга в прилегающих зонах [27].

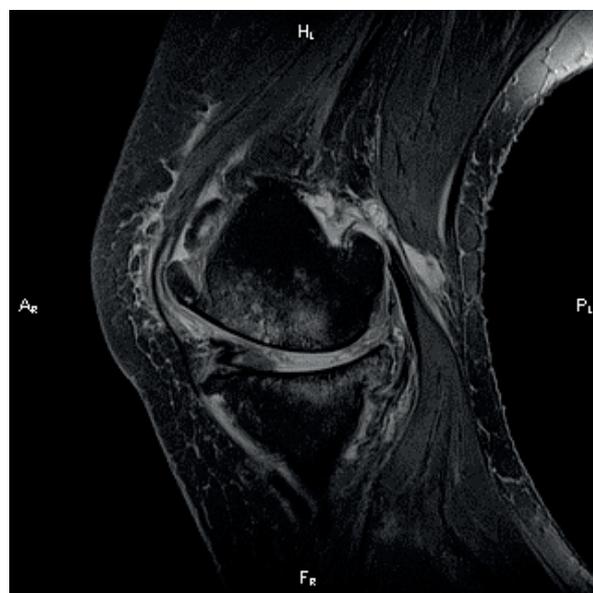
В целом, динамика реактивного отёка костного мозга отражает активность основного заболевания, эффективность базисной терапии и может служить предиктором прогрессирования или ремиссии. В тоже время МРТ не является обязательным методом диагностики, т. к. существуют более специфические и чувствительные критерии нозологической диагностики.

ОКМ при ОА коленных суставов

ОКМ относительно часто встречается при МРТ обследовании при ОА коленных суставов. Размеры его варьируют от нескольких мм² в зоне субхондральной кости, прилегающей к участку хондромалиции IV степени до целого субрегиона (см. рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Отёк костного мозга при ОА коленного сустава. А — коронарная проекция; Б — сагиттальная проекция. Отёк костного мозга медиального мыщелка бедренной кости и медиального плато большеберцовой кости

ОКМ коленных суставов встречается и у лиц, считающихся здоровыми, но значительно реже, чем при ОА. В этой популяции ОКМ коррелирует с индексом массы тела и артралгиями, в 46 % случаев он обратим [28].

ОКМ при ОА коленных суставов коренным образом отличается от ОКМ ишемического и механического типа — это в первую очередь касается разнонаправленной его динамикой. Опубликованы данные по естественному течению ОКМ при ОА. В течение двух лет наблюдения только 20 % локализаций ОКМ уменьшились или даже разрешились, тогда как увеличение зон ОКМ и появление новых локализаций отмечено у 80 % больных ОА

[29]. Отсутствие ОКМ было связано со сниженным риском потери хряща, в то время как прогрессирующие и новые очаги ОКМ ассоциировались с высоким риском потери хряща в том же субрегионе [30].

У 223 лиц старше 45 лет с симптоматическим ОА коленных суставов проводили контроль МРТ и рентгенологической картины через 15 и 30 месяцев после исходного обследования и обнаружили, что ОКМ является мощным фактором риска структурного ухудшения остеоартрита коленного сустава [31]. Выявлена связь нарастания ОКМ с потерей хряща. То есть ОКМ при ОА — это неуклонно прогрессирующий МРТ-симптом.

У пациентов с ОА перед операцией по замене коленного сустава гистологически в зоне ОКМ обнаруживается фиброзная ткань, замещающая жировой мозг, и утолщение трабекул [32]. В костной ткани при ОА с ОКМ в отличие от таковой без ОКМ, выявлена повышенная нагрузка на микротрещины, которая корреляционно положительно была связана с резорбцией костной ткани и отрицательно — с объёмом хряща, а также с большей численной плотностью остеоцитов в субхондральной костной пластинке и субхондральных трабекулах. Ткань костного мозга в пределах зоны ОКМ также характеризовалась повышенной артериолярной плотностью и изменёнными сосудистыми характеристиками, такими как увеличенной толщиной стенки и возрастанием коэффициента толщина стенки/просвет сосуда. Вероятно, повышенное микроповреждение костного матрикса и изменённая васкуляризация при ОКМ отражают костную перегрузку и сосудистую несостоятельность. Предположительно эти изменения могут быть потенциальными целями в разработке стратегии профилактики и лечения ОА [33]. Гистохимический анализ ОКМ показал повышенные уровни фактора некроза опухоли- α , матриксных металлопротеиназ и субстанции P, предположительно стимулирующей болевые рецепторы при остеоартрозе [34].

Трещины и полнослойная потеря хряща обуславливают особый механизм формирования ОКМ при ОА. Сформулирована теория интрузии (просачивания) синовиальной жидкости в субхондральную кость через трещины или изъязвления хряща с последующим развитием кистозных полостей. Была обнаружена сильная и значимая ассоциация кистовидной перестройки с ОКМ в том же субрегионе со значительно меньшей ролью полнослойной потери хряща [35]. Содержащаяся в синовиальной жидкости молочная кислота «растворяет» костную ткань с вымыванием фосфатов в синовиальное пространство. Следствием этого является образование различных кристаллов — производных фосфорной кислоты, которые индуцируют синовиальное воспаление, увеличение продукции синовиальной жидкости и прогрессию отёка костного мозга и болевого синдрома [36].

При ОА продемонстрирована определённая зависимость ОКМ и боли в коленном суставе [37]. Среди 401 человека (средний возраст — 66,8 лет) с ОА коленных суставов на рентгенограммах 351 человек страдали от боли в колене, а 50 человек вообще не предъявляли жалобы на боли в колене. Поражение костного мозга было обнаружено у 272 из 351 (77,5 %) пациентов с болезненными коленями по сравнению с 15 из 50 (30 %) человек без боли в колене. Выраженный ОКМ присутствовал почти исключительно у лиц с болью в колене

(35,9 %) против 2 % в группе без болевого синдрома. После корректировки на тяжесть рентгенологического заболевания, выпот, возраст и пол, факт ОКМ и выраженность ОКМ оставались связанными с возникновением боли в колене. Однако, среди лиц с болью в колене, ОКМ не был связан с тяжестью боли. То есть ОКМ сопровождается болевой синдром при ОА, но его тяжесть не коррелирует с выраженностью болей [38].

Изучена зависимость наличия ОКМ у больных ОА с вероятностью тотального протезирования коленных суставов в последующие три года [39]. Было обследовано 2 группы больных. В первую вошли 25 пациентов с ОА с отсутствием ОКМ на МРТ. Во вторую группу вошли 48 больных ОА с ОКМ. Установлено, что у больных ОА с любой категорией ОКМ вероятность тотального протезирования в 8,95 раза ($p=0,016$) выше, чем у пациентов без ОКМ. Более того, у лиц с глобальным ОКМ вероятность протезирования в 13,05 раза ($p<0,01$) больше, чем у лиц без ОКМ. Авторы не выявили корреляции частоты последующего эндопротезирования с разрывами мениском и потерей хрящевой ткани. Сделано заключение, что даже с поправкой на возраст, ОКМ при ОА определяет повышенный риск тотального эндопротезирования, причём наихудший прогноз имеют пациенты с глобальным ОКМ. В другом исследовании 109 пациентов с симптоматическим ОА коленных суставов наблюдались в течение 4 лет. МРТ коленных суставов проводилось в начале исследования и через 2 года. Обнаружено, что распространённость и тяжесть ОКМ связаны с меньшим объёмом большеберцового хряща и большей потерей хряща в течение 2 лет.

У пациентов с ОА и метаболическим синдромом обнаружена зависимость величины ОКМ с величиной абдоминального ожирения и индексом массы тела, а также со снижением концентрации в крови липопротеидов высокой плотности. Эти результаты намечают пути для возможной коррекции ОКМ у данной группы больных диетой и методами физической реабилитации.

ОКМ при остеоартрите коленных суставов у пациентов с метаболическим синдромом

Вовлечённость метаболического синдрома и ожирения в прогрессировании ОА несомненна. Однако данные о наличии позитивного действия снижения массы тела больных ожирением на прогрессирование ОА не имеет однозначной оценки.

Несколько исследований показали, что многие люди с болью в колене, подвергающиеся бариатрической хирургии, испытывают резкое уменьшение боли, совпадающее с выраженной и быстрой потерей веса. Среднее длительное снижение баллов тяжести боли в колене для всех таких лиц составило



приблизительно 50 %, причём некоторые лица испытывают ремиссию своей боли, а другие не отмечают больших изменений [40].

Влияние потери массы тела на ОКМ представлено в двух публикациях. В первом исследовании было зарегистрировано отсутствие связи между потерей веса и ОКМ вовремя 16-недельной программы потери веса с помощью диетической программы. Было включено 169 пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², возрастом ≥ 50 лет с наличием ОА. После 16 недель диетической программы 39 пациентов (23 %) по ОКМ были классифицированы как ответчики. Размер ОКМ у 130 пациентов (77 %) увеличился или остался стабильным — они были классифицированы как не ответчики. Логистический регрессионный анализ в группах, снизивших и не снизивших массу тела более чем на 10 %, не выявил связи между потерей веса и тяжестью ОКМ (ОР=1,13 [ДИ 0,39–3,28, p=0,81]) [41].

Во втором исследовании участвовали 75 человек (средний возраст 49 лет, 92 % женщин) с ожирением с ИМТ >35 кг/м². В исходном состоянии 61 человек (81 %) имели степень Келлгрена и Лоруренса (КЛ) >0 , и 16 (21 %) имели степень КЛ ≥ 3 ; 69 (92 %) имели повреждение хряща. Больные повторно осматривались через 1 год после бариатрической операции или медикаментозной коррекции веса. При БМЛ, синовите и повреждении хряща большинство коленей имели изменение в полуколичественных баллах 0, и не было никакой разницы между теми, кто активно худел или оставался без $\geq 20\%$ снижения массы тела. Аналогично, динамика толщины хряща также не была связана с потерей веса. Таким образом, у лиц среднего возраста с ожирением и преимущественно начальными стадиями ОА структурные МРТ-характеристики мало изменялись в течение года и снижение массы тела не было связано с каким-либо особенным влиянием. Исследование показало, что анатомические структуры в коленном суставе, которые в отличие от хряща иннервируются и являются возможными источниками боли при ОА (т. е. ОКМ и синовит), ни сами хрящи существенно не изменялись, тогда как пациенты испытывали как потерю веса, так и уменьшение боли в колене [42].

Влияние физической нагрузки на ОКМ при остеоартрите

Ежедневное использование трости во время ходьбы в течение 3 месяцев у 79 больных с медиальным тибιοфemorальным ОА с целью снижения нагрузки на коленный сустав не изменило объёма ОКМ по сравнению с пациентами, не использующими трость [43]. Метаанализ, проведённый с целью оценки влияния длительной лечебной физкультуры (более 6 месяцев) на состояние суставных

структур у пациентов с ОА коленного сустава не обнаружил какой-либо динамики рентгенологической картины, морфологии хрящей, синовита и суставного выпота, но выявил вероятность незначительного нарастания ОКМ в бедренной и большеберцовой кости [44]. В данной работе, к сожалению, не раскрывается содержание физической реабилитации, а именно объём и интенсивность тренировок на сопротивление.

Медикаментозная терапия ОКМ при остеоартрите

Полезны ли применяемые при травматическом и ишемическом ОКМ лекарственные препараты при ОА?

В краткосрочном исследовании нериндроната у пациентов с острой болью в колене при ОА в основной группе через 50 дней достоверно улучшились показатели шкалы WOMBS (с 6,3 до 3,7 баллов) и ВАШ боль (с 59 до 15,6 мм), при отсутствии достоверной динамики в группе плацебо. Через 4 месяца к приёму обезболивающих препаратов вернулись 12,9 % пациентов группы нериндроната и 72 % больных контрольной группы [45].

В 2012 году *Laslett LL* и соавт. опубликовали результаты 12-месячного наблюдения за пациентами с ОА коленного сустава после однократного внутривенного введения 5 мг (100 мл) золедроновой кислоты. Число пациентов со значительным регрессом ОКМ, а также уменьшение общей площади ОКМ было достоверно больше при введении золедроновой кислоты по сравнению с плацебо только через 6 месяцев после инфузии, в то время как через 3 и 12 месяцев достоверных различий между группами не отмечалось [46].

В работе, представленной в 2019 г. в журнале *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, отмечалось, что при однократной инфузии золедроновой кислоты изолированно или в сочетании с 10 мг метилпреднизолона и плацебо у пациентов с ОА коленных суставов изменения интенсивности ОКМ через 6 месяцев были минимальны и межгрупповые отличия отсутствовали [47].

Имеющиеся к настоящему времени публикации указывают на влияние бисфосфонатов на ОКМ и на величину боли при ОА коленных суставов, но данные требуют дальнейшего уточнения. Возможно, по результатам работы *Aitken D* и соавт. [48] можно будет сделать обоснованные, с точки зрения доказательной медицины, выводы о рациональности назначения золедроновой кислоты при ОА.

Для изучения механизма противоболевого и противовоспалительного действия гепариноподобного препарата пентозан полисульфат натрия (ППС) при ОА было проведено исследование *in vitro* на хондроцитах собак [50]. В присутствии



ПСС, индуцированное IL-1 β фосфорилирование митогенно-активированных белковых киназ было ингибировано, что позволило сделать вывод о снижении катаболизма хряща. В другом исследовании было показано, что ППС увеличивает сходство между агрекан-деградирующими ADAMTS (адамализины с тромбоспондиновыми мотивами) и их эндогенным ингибитором, TIMP-3 (тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ-3) за счёт образования электростатических тримолекулярных комплексов в физиологических условиях [51]. Открытое клиническое исследование ППС с включением 20 пациентов с ОА 1–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence продемонстрировало уменьшение синовита, боли по шкале ВАШ и увеличение объёма движений в колене, сохраняющееся до 52 недели периода последующего наблюдения. Было проведено пилотное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование ППС при ОА (54 пациента получали ППС 3 мг/кг, 60 пациентов — раствор Рингера еженедельно внутримышечно в течение 4 недель): в основной группе боль в покое и скованность в коленном суставе достоверно снижались с сохранением эффекта до 20 недели наблюдения, уменьшение боли при ходьбе сохранялось до 8 недели [51].

Были оценены однократное и регулярное внутрисуставное введение глюкокортикостероидов при ОА коленных суставов. Через 14 недель уменьшение ОКМ было на 3,8 % больше при однократном внутрисуставном введении метилпреднизолона в дозе 40 мг с последующей 12-недельной программой физической реабилитации по сравнению с плацебо ($p=0,03$). К 26 неделе различий по объёму ОКМ между группами не было (0,8 %, $p=0,65$) [53]. Внутрисуставное введение триамцинолона или плацебо раз в три месяца на протяжении двух лет (8 инъекций) при ОА приводило к значительно большей потере объёма хряща в группе триамцинолона (-0,21 мм), чем в группе физиологического раствора (-0,1 мм) при отсутствии различий по влиянию на суставную боль [52].

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований моноклональных антител к фактору роста нервов (NGF), включая танезумаб и фулранумаб, были отмечены сообщения о серьёзных нежелательных явлениях в суставах, вызванных остеонекрозом. Подавляющее большинство зарегистрированных исследователями случаев остеонекроза было расценено как быстрое прогрессирование ОА. Высказано мнение, что синдром быстрого прогрессирования ОА, связанный с хондроллизом и костной деструкцией, по-видимому, является сигналом безопасности, который связан не только с увеличением дозы ан-

ти-NGF антител, но и с сопутствующей терапией нестероидными противовоспалительными препаратами [53]. Отмечено, что у пациентов, получавших танезумаб, было больше случаев полной замены сустава. За 40 недель наблюдения 8 случаев (3,5 %) в группе 2,5 мг танезумаба и 16 случаев (6,9 %) в группе 2,5/5 мг танезумаба, по сравнению с 4 случаями (1,7 %) в группе плацебо. Различия были статистически значимыми и свидетельствовали о дозозависимом повышении частоты полной замены сустава [54].

Пероральный приём хондроитин сульфата в дозе 800 мг/сутки или плацебо на протяжении 6 месяцев с последующим 6-месячным приёмом хондроитина сульфата всеми больным не обнаружил статистически достоверного различия между группами по интенсивности ОКМ через 6 месяцев и выявил тенденцию (к его уменьшению ($p=0,062$)) через 12 месяцев. [55]. Позднее были опубликованы результаты ещё одного исследования с подобным дизайном [56]. Из 50 больных ОА II–III стадий с подтверждённым синовитом с оценкой боль по шкале ВАШ более 40 мм и ухудшением клинического состояния более 6 месяцев 30 принимали хондроитин сульфат по 500 мг/сутки и 20 человек — плацебо на протяжении 6 месяцев. Авторы сделали вывод, что лечение хондроитин сульфатом существенно снижает потерю объёма хряща и субхондральный ОКМ. Выраженность ОКМ составила изначально в группах $1,8 \pm 2,2$ и $2,1 \pm 1,9$ баллов. В конце 6-месячного периода она составила $0,13 \pm 0,04$ и $0,80 \pm 0,01$ ($p<0,001$), соответственно.

Хирургическое лечение ОКМ

Золотым стандартом хирургического лечения посттравматического ОКМ является декомпрессия поражённой области. В последнее время внимание ортопедов сосредоточено на субхондропластике фосфатами кальция [57]. Субхондральное пломбирование, укрепляя кость и замещая утраченную барьерную функцию хряща, оказывает симптоматическое действие, эффективно противодействует развитию ОКМ и инициирует ремоделирование нормальной костной ткани в области дефекта. *Sohen SB и соавт.* документировали значительное уменьшение боли по шкале ВАШ и улучшение функции коленных суставов у 66 пациентов с ОА и ОКМ после субхондропластики фосфатом кальция и сделали вывод, что пломбирование является перспективным методом терапии [58]. В работах 2016 [59] и 2019 [60] годов, оценивая ВАШ, KOOS и WOMAC исследователи так же пришли к выводу о значительном улучшении при краткосрочной оценке параметров боли и функциональных возможностей колена при ОА при введении фосфата кальция в зону субхондрального ОКМ. Более того,



было показано, что субхондропластика, проведённая в течение 12–52 месяцев до операции, не оказывает негативного влияния на ранние результаты и эффективность тотального эндопротезирования коленного сустава, а также не увеличивает риск послеоперационных осложнений [61].

При анализе 18 исследований (9 исследований субхондропластика — и 9 декомпрессия области коленного сустава, в том числе и при ОА) из 180 случаев, пригодных для учёта, 166 были оценены как успешные, 14 — как неудовлетворительные. У 70 % пациентов, прошедших субхондральную пластику фосфатом кальция, удалось избежать ранее запланированной тотальной артропластики. Несмотря на существенный процент случаев успешного лечения, авторы обращают внимание на отсутствие чётких показаний к тому и другому методу лечения [62].

В печати появились описания осложнений после субхондропластики. Так, у 54-летней женщины с первичным гонартрозом и ОКМ в большеберцовой кости после субхондральной пластики инъекционным фосфатом кальция резко усилились боли в суставе, и пациентка не могла переносить свой вес. Последующая МРТ показала ранее отсутствующую, диффузную STIR гиперинтенсивность в большеберцовой кости, простирающуюся далеко за пределы участка пломбирования. Через 12 месяцев после операции симптомы спонтанно разрешились [63].

У 22 больных ОА не реагирующих на консервативную терапию более 3-х месяцев с ОКМ в коленном суставе и хондромалацией III–IV степени в прилегающих областях суставного хряща были оценены результаты субхондрального пломбирования. Пациенты с отклонением оси сустава более 8° и травматическими разрывами менисков были исключены из анализа. Авторы выступают против субхондральной пластики фосфатами кальция на основании неудовлетворительных результатов лечения у 7 из 22 пациентов [64].

Активно обсуждается методика субхондропластики фосфатами кальция. Обязательным считается до операционное МРТ и внутриоперационная рентгеноскопическая разметка области введения. Техническими ошибками признаётся введение фосфата кальция таким образом, что он не достигает субхондральной пластины. В этом случае сохраняются послеоперационные боли. Быстрое введение фосфата кальция или переполнение им зоны ОКМ может вызвать значительное давление на трабекулярную кость и провоцировать дополнительное нарушение трабекулярной микроархитектуры, привести к образованию резорбционной полости и обострению симптомов в послеоперационном периоде. Рекомендуется избегать многократных попыток позиционирования канюли внутри субхондральной

кости, поскольку это может создать каналы для экзтрузии цемента, и проводить послеоперационную артроскопию для выявления и удаления из полости сустава масс фосфата кальция для профилактики синовита [65].

Заключение

Таким образом, ОА — самое распространённое ревматологическое заболевание, однако, несмотря на большую востребованность, имеющиеся методы лечения не могут полностью удовлетворить потребности пациентов в уменьшении боли и улучшении функции суставов. Необходимость более эффективной терапии стимулирует постоянный поиск новых целей в профилактике и лечении ОА.

Большой интерес вызвал выявленный на МРТ феномен снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях с одновременным повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных и протон-взвешенных изображениях с жироводавлением, т. к. коррелировал с наличием боли, прогрессированием ОА, потерей хряща, вероятностью тотального эндопротезирования коленного сустава.

В настоящее время нет единой терминологии и классификации данного феномена. Этот МРТ-признак изначально получил название «отёк костного мозга» (ОКМ; *англ.* bone marrow edema; ВМЕ). Гистологические исследования при ОА обнаружили в зоне ОКМ не только признаки отёка, но большей частью микротрещины, утолщение трабекул, усиление васкуляризации и увеличение соотношения стенки/просвет сосуда, что послужило причиной появления термина «повреждение костного мозга» (ПКМ; *англ.* bone marrow lesion; ВМЛ).

ОКМ не является специфическим МРТ-феноменом для ОА, встречается при инфекционных и неинфекционных артритах, травмах, опухолях, метаболических и сосудистых нарушениях, после операций на коленном суставе. Наиболее часто приходится дифференцировать ОКМ при ОА с механическим и сосудистым ОКМ.

Изучалось влияние снижения массы тела, использование трости и лечебной физкультуры на клиническую и МРТ-картину при ОА коленных суставов. Хирургическое, диетическое и медикаментозное снижение массы тела, равно как и использование трости не приводило к значимому влиянию на ОКМ.

В нескольких работах отслеживалось воздействие бисфосфонатов при ОА: при острой боли в коленном суставе у пациентов с ОА нериндронат значительно снижал интенсивность боли и тяжесть поражения коленного сустава по WOMBS, золедроновая кислота уменьшала боль и ОКМ через 6 ме-

сяцев с потерей эффекта через 12 месяцев. Однако, для решения вопроса об использовании бисфосфонатов для лечения боли и ОКМ при ОА в реальной клинической практике необходимы дополнительные исследования.

Витамин D (800 МЕ холекальциферола ежедневно) не оказывал положительного влияния на ОКМ и синовиальные объёмы по сравнению с плацебо.

Пентозан полисульфат натрия (по 3 мг/кг 4 еженедельные в/м инъекции) вызывал уменьшение боли в колене у пациентов с гонартрозом, но данные по влиянию на ОКМ представлены лишь единственным клиническим наблюдением.

Регулярное внутрисуставное введение триамцинолона/плацебо 1 раз в три месяца на протяжении 2 лет (8 инъекций) приводило к значительно боль-

шей потере объёма хряща в группе триамцинолона, чем в группе физиологического раствора при отсутствии различий по влиянию на суставную боль.

Моноклональные антитела к фактору роста нервов эффективно снижали боль и показатели WOMAC, но сопровождалась дозозависимым прогрессированием ОА и увеличением частоты операций по замене суставов.

Пероральные препараты хондроитин сульфата по данным двух исследований снижают объём ОКМ и потерю хряща.

Методика субхондральной пластики фосфатом кальция обсуждается и модифицируется, наряду с уменьшением боли и улучшением функции коленного сустава есть данные о неэффективности методики для ряда пациентов и наличии осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Носков С.М., Снигирева А.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Паруля О.М., Шепеляева Л.С. — статистическая обработка данных, редактирование; Микрюков А.А. — сбор и обработка материала, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Носков Сергей Михайлович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: noskov03@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

РИНЦ Author ID: 575502

Снигирева Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: n0613@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3163-102X>

РИНЦ Author ID: 439168

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Noskov SM, Snigireva AV — collection, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Parulia OM, Shepelyaeva LS — statistical data processing, editing; Mikryukov AA — collection and processing of material, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey M. Noskov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: noskov03@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

Elibrary Author ID: 575502

Anna V. Snigireva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: n0613@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3163-102X>

Elibrary Author ID: 439168



Паруля Олеся Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с профессиональной патологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: karabaska1@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

РИНЦ Author ID: 575503

Шепеляева Людмила Сергеевна — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: shepel17511751@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6623-6230>

РИНЦ Author ID: 1106852

Микрюков Андрей Александрович — врач-рентгенолог, Центр лучевой диагностики «Мед Арт», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: andmikryukov@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-5503-1131>

Olesya M. Parulya — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: karabaska1@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

Elibrary Author ID: 575503

Lyudmila S. Shepelyaeva — assistant department of polyclinic therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: shepel17511751@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6623-6230>

Elibrary Author ID: 1106852

Andrey A. Mikryukov — radiologist, Center for radiation diagnostics "Med Art", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: andmikryukov@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-5503-1131>

Литература/References

1. Kon E, Ronga M, Filardo G, Farr J, Madry H, Milano G et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(6):1797–1814. doi: 10.1007/s00167-016-4113-2.
2. Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology.* 1988;167(3):757–760. doi:10.1148/radiology.167.3.3363136.
3. Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, Pierre Jerome C, Kettner NW. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol.* 2008;49(7):771–86. doi: 10.1080/02841850802161023.
4. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin N Am.* 2004;35(3):321–333, ix. doi:10.1016/j.ocl.2004.04.005.
5. Houpt JB, Pritzker KP, Alpert B, Greyson ND, Gross AE. Natural History of Spontaneous Osteonecrosis of the Knee (SONK): A Review. *Semin Arthritis Rheum.* 1983;13(2):212–27. doi: 10.1016/0049-0172(83)90008-2.
6. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. *Современная ревматология.* 2013;1:17-24. [Ilyinykh EV, Barskova VG, Lidov PI, Nasonov EL. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis. *Sovremennaya revmatologiya [Modern Rheumatology Journal].* 2013;7(1):17–24. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2362>.
7. Pape D, Seil R, Fritsch E, Rupp S, Kohn D. Prevalence of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle in elderly patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2002;10(4):233–40. doi: 10.1007/s00167-002-0285-z.
8. Gil HC, Levine SM, Zoga AC. MRI findings in the subchondral bone marrow. a discussion of conditions including transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, SONK, and shifting bone marrow edema of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2006;10(3):177–186. doi: 10.1055/s-2006-957171.
9. Фетисов В.А., Куликович К.Ю. МРТ-диагностика отека костного мозга и его значение в судебно-медицинской оценке повреждений костей и суставов. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2017;3:50–56. [Fetisov VA, Kulinkovich KYu. MRI diagnostics of bone marrow oedema and its significance for the forensic medical evaluation of the injuries to bones and articulations. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2017;3:50–56. (In Russ.]. doi: 10.17116/sudmed201760350-56.
10. Costa-Paz M, Muscolo D, Ayerza M, Makino A, Aponte-Tinao L. Magnetic resonance imaging fol-



- low-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy*. 2001;17(5):445–449. doi: 10.1053/jars.2001.23581.
11. Plett SK, Hackney LA, Heilmeier U, Nardo L, Yu A, Zhang CA et al. Femoral condyle insufficiency fractures: associated clinical and morphological findings and impact on outcome. *Skeletal Radiol*. 2015;44(12):1785–1794. doi: 10.1007/s00256-015-2234-1.
 12. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2822–9. doi: 10.1002/art.21366.
 13. Zanetti MD, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: Correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology*. 2000;215(3):835–840. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.
 14. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, Zheng MH et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):223. doi:10.1186/ar4405. DOI: 10.1186/ar4405.
 15. Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol*. 2008;7(1):62-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.056.
 16. Yates PJ, Calder JD, Stranks GJ, Conn KS, Peppercorn D, Thomas NP. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee. *The Knee*. 2007;14(2):112–116. doi: 10.1016/j.knee.2006.10.012
 17. Patel S. Primary bone marrow oedema syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):785-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket324.
 18. Mayerhoefer ME, Kramer J, Breitenhofer MJ, Norden C, Vakil-Adli A, Hofmann S et al. MRI-demonstrated outcome of subchondral stress fractures of the knee after treatment with iloprost or tramadol: observations in 14 patients. *Clin J Sport Med*. 2008;18(4):358–362. doi: 10.1097/JSM.0b013e31817f3e1c.
 19. Jager M, Tillmann FP, Thornhill TS, Mahmoudi M, Blondin D, Hetzel GR et al. Rationale for prostaglandin I₂ in bone marrow oedema—from theory to application. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R120. doi: 10.1186/ar2526.
 20. Meier C, Kraenzlin C, Friederich NF, Wischer T, Grize L, Meier CR et al. Effect of ibandronate on spontaneous osteonecrosis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):359–366. doi: 10.1007/s00198-013-2581-5.
 21. Kraenzlin ME, Graf C, Meier C, Kraenzlin C, Friederich NF. Possible beneficial effect of bisphosphonates in osteonecrosis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18(12):1638–1644. doi: 10.1007/s00167-010-1106-4.
 22. Baier C, Schaumburger J, Gotz J et al. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot. *Rheumatol Int*. 2013, 33(6):1397–1402.
 23. Min Li, Xiao-hui Wu, Geng Yin, Qi-bing Xie. Correlation of RANKL/OPG, dickkopf-1 and Bone Marrow Edema in Rheumatoid Arthritis With the Complaint of Knee Pain. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;46(2):276-9. [Article in Chinese].
 24. Manara M, Varenna M. A clinical overview of bone marrow edema. *Reumatismo*. 2014;66(2):184-96. doi: 10.4081/reumatismo.2014.790.
 25. Takahashi T, Tins B, McCall IW, Richardson JB, Takagi K, Ashton K. MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome. *Skeletal Radiol*. 2006;35(1):16-26. doi: 10.1007/s00256-005-0002-3.
 26. Towers JD. The use of intravenous contrast in MRI of extremity infection. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997;18(4):269-75. doi: 10.1016/s0887-2171(97)80017-0.
 27. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):904–908. doi: 10.1136/ard.2008.092973.
 28. Kornaat PR, Kloppenburg M, Sharma R, Botha-Scheepers SA, Le Graverand MP, Coene LN, et al. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features. *Eur Radiol*. 2007; 17(12):3073-8. doi:10.1007/s00330-007-0711-1.
 29. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1461-5. DOI: 10.1136/ard.2008.0968342009;68:1461–1465.
 30. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, LaValley MP, Gale ME, Totterman S et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003; 139(5 Pt 1): 330–336. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00008.
 31. Bergman AG, Willen HK, Lindstrand AL, Petterson HT. Osteoarthritis of the knee; correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skelet Radiol*. 1994; 23(6): 445–448. doi: 10.1007/bf00204605.
 32. Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM, Wluka AE, Lee YR, Kuliwaba JS. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone mar-



- row lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis. *Bone*. 2018;108:193-201. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.012.
33. Singh V, Oliashirazi A, Tan T et al. Clinical and Pathophysiologic Significance of MRI Identified Bone Marrow Lesions Associated with Knee Osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg*. 2019 May;7(3):211-219.
 34. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, Marra MD, Niu J, Zhang Y, Lynch JA et al. Subchondral cyst like lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging — the MOST study. *Radiology*. 2010, 256(3):855–862. doi: 10.1148/radiol.10091467.
 35. Bulysheva AA, Sori N, Francis MP. Direct crystal formation from micronized bone and lactic acid: The writing on the wall for calcium-containing crystal pathogenesis in osteoarthritis? *PLoS One*. 2018 Nov 2;13(11):e0202373. doi: 10.1371/journal.pone.0202373
 36. Aigner N, Meizer R, Meraner D, Becker S, Radda C, Landsiedl F. Tapping test in patients with painful bone marrow edema of the knee. *Clin J Pain*. 2008;24(2):131–134. doi: 10.1097/AJP.0b013e-31815be6a5.
 37. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):541–549. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00007.
 38. Scher C, Craig J, Nelson F. Bone marrow edema in the knee in osteoarthrosis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2008;37(7):609–617. doi: 10.1007/s00256-008-0504-x.
 39. Pan F, Tian J, Cicuttini F, Jones G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(1):45–52. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.030.
 40. Stefanik JJ, Felson DT, Apovian CM, Niu J, Margaret Clancy M, LaValley MP et al. Changes in Pain Sensitization after Bariatric Surgery. *Arthritis Care Res*. 2018;70(10):1525-1528. doi: 10.1002/acr.23513.
 41. Gudbergesen H, Boesen M, Christensen R, Bartels E.M, Henriksen M, Danneskiold-Samsøe B et al. Changes in bone marrow lesions in response to weight-loss in obese knee osteoarthritis patients: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;22(14):106. doi: 10.1186/1471-2474-14-106.
 42. Jafarzadeh SR, Clancy M, Li JS, Apovian CM, Guermazi A, Eckstein F et al. Changes in the structural features of osteoarthritis in a year of weight loss. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Jun;26(6):775–782. doi: 10.1016/j.joca.2018.03.003.
 43. Van Ginckel A, Hinman RS, Wrigley TV, Hunter DJ, Marshall CJ, Duryea J et al. Effect of cane use on bone marrow lesion volume in people with medial tibiofemoral knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep;27(9):1324–1338. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.004.
 44. Van Ginckel A, Hall M, Dobson F, Calders P. Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun;48(6):941–949. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.014.
 45. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(10):1826–1832. doi: 10.1093/rheumatology/kev123.
 46. Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1322–1328. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200970.
 47. Cai G, Laslett LL, Aitken D, Cicuttini F, March L, Hill C et al. Zoledronic acid plus methylprednisolone versus zoledronic acid or placebo in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19880054. doi: 10.1177/1759720X19880054.
 48. Aitken D, Laslett LL, Cai G, Hill C, March L, Wluka AE et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients — ZAP2. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 18;19(1):217. doi: 10.1186/s12891-018-2143-2.
 49. Sunaga T, Oh N, Hosoya K, Takagi S, Okumura M. Inhibitory effects of pentosan polysulfate sodium on MAP-kinase pathway and NF-kappaB nuclear translocation in canine chondrocytes in vitro. *J Vet Med Sci*. 2012;74(6):707–711. doi: 10.1292/jvms.11-0511.
 50. Troeberg L, Mulloy B, Ghosh P, Lee MH, Murphy G, Nagase H. Pentosan polysulfate increases affinity between ADAMTS-5 and TIMP-3 through formation of an electrostatically driven trimolecular complex. *Biochem J*. 2012;443(1):307–315. doi: 10.1042/BJ20112159.
 51. Ghosh P, Edelman J, March L, Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(6):552–571. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.12.012.
 52. Nielsen FK, Boesen M, Jurik AG, Bliddal H, Nybing JD, Ellegaard K et al. The effect of intra-articular glucocorticosteroids and exercise on symptoms and bone marrow lesions in knee osteoarthritis: a secondary analysis of results from a randomized controlled



- trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Jul;26(7):895–902. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.900.
53. Hochberg MC. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):S18–21. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.005.
54. Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, Levinson DJ, Pixon G, Viktrup L et al. Effect of Tanezumab on Joint Pain, Physical Function, and Patient Global Assessment of Osteoarthritis Among Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(1):37–48. doi: 10.1001/jama.2019.8044.
55. Wildi LM, Raynauld J, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F et al Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.
56. Elgawish MH, Zakaria MA, Fahmy HS, Shalaby AA. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2015;42:153–158. doi: 10.4103/1110-161X.163948.
57. Rebolledo BJ, Smith KM, Dragoo JL. Hitting the Mark: Optimizing the Use of Calcium Phosphate Injections for the Treatment of Bone Marrow Lesions of the Proximal Tibia and Distal Femur. *Arthrosc Tech*. 2018;7(10):e1013–e1018. doi: 10.1016/j.eats.2018.06.006.
58. Cohen SB, Sharkey PF. Subchondroplasty for Treating Bone Marrow Lesions. *J Knee Surg*. 2016 Oct;29(7):555–563. doi: 10.1055/s-0035-1568988.
59. Bonadio MB, Giglio PN, Helito CP, Pécora JR, Camanho GL, Demange MK. Subchondroplasty for treating bone marrow lesions in the knee — initial experience. *Rev Bras Ortop*. 2017 Apr 28;52(3):325–330. doi: 10.1016/j.rboe.2017.04.003.
60. Chua K, Kang JYB, Ng FDJ, Pang HN, Lie DTT, Silva A, Chang PCC. Subchondroplasty for Bone Marrow Lesions in the Arthritic Knee Results in Pain Relief and Improvement in Function. *J Knee Surg*. 2019 Nov 21. doi: 10.1055/s-0039-1700568.
61. Yoo JY, O'Malley MJ, Matsen Ko LJ, Cohen SB, Sharkey PF. Knee Arthroplasty After Subchondroplasty: Early Results, Complications, and Technical Challenges. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2188–92. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.051.
62. Ververidis AN, Paraskevopoulos K, Tilkeridis K, Riziotis G, Tottas S, Drosos GI. Surgical modalities for the management of bone marrow edema of the knee joint. *J Orthop*. 2019 Aug 15;17:30–37. doi: 10.1016/j.jor.2019.08.025.
63. Conaway WK, Agrawal R, Nazal MR, Stelzer JW, Martin SD. Changing MRI after subchondroplasty with partial meniscectomy for knee osteoarthritis. *Clin Imaging*. 2019 Jul-Aug;56:13–16. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.02.016.
64. Chatterjee D, McGee A, Strauss E, Youm T, Jazrawi L. Subchondral Calcium Phosphate is Ineffective for Bone Marrow Edema Lesions in Adults With Advanced Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Jul;473(7):2334–42. doi: 10.1007/s11999-015-4311-0.
65. Rebolledo BJ, Smith KM, Dragoo JL. Hitting the Mark: Optimizing the Use of Calcium Phosphate Injections for the Treatment of Bone Marrow Lesions of the Proximal Tibia and Distal Femur. *Arthrosc Tech*. 2018 Sep 10;7(10):1013–1018. doi: 10.1016/j.eats.2018.06.006.



Конституциональные особенности, функциональная и физическая подготовленность юношей в годичном цикле силовой тренировки

Гудимов С. В.¹, Осетров И. А.², Плещёв И. Е. ¹, Кроликов Ю. В. ¹

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

В данной работе оценены конституциональные особенности, функциональное состояние и физическая подготовленность юношей в процессе занятий силовым фитнесом. Проведён сравнительный анализ полученных данных на различных этапах учебно-тренировочного годового цикла. Выявлены значимые отличия в некоторых антропометрических измерениях и прирост силовых способностей испытуемых на заключительном этапе обследования.

Ключевые слова: соматотип; юноши; функциональная подготовленность; силовые тренировки; быстрота; силовая выносливость

Для цитирования: Гудимов С.В., Осетров И.А., Плещёв И.Е., Кроликов Ю.В. Конституциональные особенности, функциональная и физическая подготовленность юношей в годичном цикле силовой тренировки. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):43–47. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0031>

Поступила: 27.11.2023. **В доработанном виде:** 15.12.2023. **Принята к печати:** 17.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Constitutional features, functional and physical readiness of young men in the annual cycle of strength training

Stanislav V. Gudimov¹, Igor A. Osetrov², Igor E. Pleshchev ¹, Jurij V. Krolikov ¹

¹ - Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² - Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

This study evaluated the constitutional features, functional state, and physical fitness of young men in strength fitness classes. A comparative analysis of the data obtained at various stages of the annual educational and training cycle was conducted. Significant differences were observed in some anthropometric measurements and an increase in the strength abilities of the subjects at the final stage of the examination.

Keywords: somatotype; young men; functional readiness; strength training; speed; strength endurance

For citation:

Gudimov SV, Osetrov IA, Pleshchev IE, Krolikov JuV. Constitutional features, functional and physical readiness of young men in the annual cycle of strength training. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):43–47. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0031>

Received: 27.11.2023. **Revision received:** 15.12.2023. **Accepted:** 17.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Актуальность

Возрастная динамика соматотипа студентов существенно влияет не только на их антропометрические данные, но и на уровень их физической подготовленности. Оценка конституциональных особенностей позволяет сформулировать методико-практические рекомендации для оптимизации двигательной активности студентов и режима их питания [1].

В исследованиях [2] установлено, что физическое развитие студентов 18-20 лет характеризуется

различиями в соматотипах и низкими значениями жизненной ёмкости лёгких и окружности грудной клетки у большинства студентов, что вероятно, связано с недостаточным развитием грудных мышц и мышц спины.

Изменение типа телосложения в практике спорта является закономерным и тесно связано с гендерной принадлежностью, весовой категорией, видом спорта, возрастом. Компоненты соматотипа претер-

певают изменения в течение всей тренировочной практики спортсменов и спортсменок [3].

Выявление взаимосвязей между видом спорта и соматотипом человека позволяет правильно выбрать спортивную специализацию, так как, индивидуальный отбор в определённый вид спорта влияет на уровень спортивных достижений [4]. Например, занятия тяжёлой атлетикой сопряжены со значительным увеличением массы тела, крепости телосложения и развития мышечного компонента. Данные морфологические перестройки происходят в организме спортсменов в процессе долговременной адаптации к тренировкам на развитие силовой выносливости и собственно силовой работе [5, 6]. В специальных исследованиях установлено, что более 80 % спортсменов, специализирующихся в тяжёлой атлетике, имеют гиперстенический соматотип, а основными факторами, влияющими на крепость телосложения, являются мышечный, костный и жировой компоненты состава тела [7]. Спортивная специализация характеризуется целым комплексом морфологических особенностей, которые наиболее выражены у атлетов высокого класса. Математический анализ позволяет устанавливать корреляционную взаимосвязь между антропометрическими измерениями и спортивными достижениями. Так, у штангистов установлена высоко значимая взаимосвязь между массой тела и весом штанги при рывке — 0,85, а при толчке — 0,80 [8].

Значительное влияние на морфологические показатели оказывает не только спортивная специализация, но и стаж тренировок. Спортсмены с максимальным стажем занятий имеют более гармоничное физическое развитие по сравнению со спортсменами с меньшим стажем тренировок [9].

Цель исследования

Оценить конституциональные особенности, показатели физической и функциональной подготовленности юношей в процессе силовой тренировки на различных этапах годового тренировочного цикла.

Организация и методы исследования

Исследование проведено в 2022-2023 учебном году на кафедре физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. В нём приняли участие студенты различных факультетов университета, занимающиеся атлетической гимнастикой (средний стаж тренировок с преимущественным развитием силы составил 2 года, средний возраст испытуемых — 19 лет). Перед началом исследования, испытуемые прошли медицинский осмотр (врач - терапевт, врач - лечебная физическая

культура и спортивная медицина) на базе медицинского центра ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все юноши, дали информированное письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерия включения: возраст от 18 до 20 лет, систематическое посещение тренировок (не реже 2-3 раз в неделю), отсутствие медицинских противопоказаний к занятиям физической культурой и спортом.

Критерии исключения: отсутствие добровольного согласия, острые заболевания и хронические болезни в стадии обострения, женский пол.

Тренировочный процесс включал в себя элементы кроссфита, бодибилдинга и пауэрлифтинга. Обследование проводилось в два этапа: 1) начало года (сентябрь-октябрь), 2) конец года (май-июнь). Для оценки физической подготовленности испытуемых были использованы тесты: бег на 100 м, подтягивания из виса на перекладине, сгибание-разгибание рук в упоре на брусьях, станковая и кистевая динамометрия. Для определения морфофункционального состояния обследованных использовались измерения роста (см) и массы тела (кг), окружности грудной клетки (ОГК), окружности плеч (ОП), окружности бедра (ОБ), окружности бицепса (ОБиц), частоты сердечных сокращений (ЧСС), жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ), проба Штанге, функциональная проба с 20 приседаниями в течение 30 с ($t_{\text{восст}}$). На основании полученных экспериментальным путём данных, рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), относительная сила и индекс Пинье (ИП, показатель крепости телосложения).

Соматотипирование участников исследования осуществляли по классификации типов телосложения предложенной *Черноруцким В.М.* (1925 г.). По ней выделяют три типа конституции: астенический (ИП >30), нормостенический (ИП в пределах от 10 до 30) и гиперстенический (ИП <10) [10, 11].

Статистическая обработка полученного материала выполнена в приложении Statistica 6.1.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале учебно-тренировочного этапа показатели антропометрии и гемодинамики испытуемых находились в пределах физиологической нормы (табл. 1).

Выявлено, что все участники исследования ($n=13$) относились к нормостеническому соматотипу. ИМТ юношей, согласно стандартам ВОЗ, соответствовал нормальным значениям [12]. Уровень функциональной подготовленности студентов, оцениваемый по времени восстановления ЧСС после 20 приседаний в течение 30 сек. оказался выше

средних значений, имеющих в литературе [13]. Результаты гипоксической пробы Штанге соответствовали среднестатистическим популяционным значениям нетренированных мужчин [14].

Показатель	Начало года (M±σ)	Конец года (M±σ)	p
ЧСС (уд/мин)	82,5±11,4	87,8±7,7	
Рост (см)	180,1±9,1	181,8±8,4	0,01
Масса (кг)	80,8±11,9	82,4±13,2	
ИМТ (кг/м ²)	24,9±2,8	24,8±3,1	
ЖЁЛ (мл ³)	5642,3±1109,8	5623,1±579,0	
Проба Штанге (с)	59,6±9,3	69,8±18,6	=0,06
t _{восст} (с)	82,5±21,7	89,3±13,2	
ОГК (см ³)	102,9±8,1	106,6±8,5	
ОП (см ³)	118,3±5,9	122,1±7,3	
ОБ (см ³)	56,4±6,0	57,1±6,5	
ОБиц (см ³)	35,6±3,3	37,1±4,1	0,04
Индекс Пинье (у.е.)	13,7±10,4	16,4±11,5	

Физическая подготовленность студентов на начальном этапе исследования (по нормативам испытаний Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса ГТО, VI ступень), соответствовала бронзовой ступени в тесте бег на 100 м и серебряной ступени в тесте подтягивание из виса на высокой перекладине (табл. 2). Показатели кистевой и становой силы студентов составили в среднем 50 и 127 кг, соответственно, что было сопоставимо с данными исследования физического развития значительного количества студентов других ВУЗов РФ [15-17].

В конце учебно-тренировочного этапа установлено достоверное увеличение роста обследованных (в среднем около 2 см), что, вероятно было связано с возрастным физическим развитием. При этом показатели ЧСС, ЖЁЛ, ИМТ и времени восстановления ЧСС после дозированной нагрузки по отношению к начальному этапу обследования практически не изменились. Средние значения показателей пробы Штанге увеличились на 17 % и почти достигли (p=0,06) достоверности отличий по отношению к данным первого этапа обследования и стали соответствовать среднестатистическим

показателям спортсменов [18]. Также, наметилась тенденция к увеличению массы тела, обхвата грудной клетки, плеч, бедра, крепости телосложения. Установлено статистически значимое увеличение окружности бицепса юношей (p<0,04).

Показатель	Начало года (M±σ)	Конец года (M±σ)	p
Бег 100 м (с)	14,4±0,4	14,2±0,7	
Подтягивание на перекладине (раз)	13,3±4,5	14,3±5,3	
Сгибание-разгибание рук в упоре на брусьях (раз)	18,9±7,9	18,4±6,2	
Становая тяга (кг)	127,3±25,5	143,7±27,3	0,0008
Сила кисти (кг)	49,8±9,5	51,2±9,1	
Относительная сила (отн. ед.)	1,58±0,26	1,75±0,32	0,01

На заключительном этапе обследования значимых изменений показателей быстроты (бег на 100 м) и силовой выносливости (подтягивание на перекладине, отжимание на брусьях) испытуемых не выявлено. Тем не менее, средние значения подтягивания (согласно нормативам ГТО), приблизились к уровню золотой ступени. Установлен достоверный прирост относительной силы (на 11 %; p<0,01) и становой силы (на 13 %; p<0,0008). Последнее свидетельствует о значительном увеличении силы мышц-разгибателей спины и ног юношей по окончании годового тренировочного цикла.

Выводы

У всех испытуемых выявлен нормостенический тип телосложения и соответствие морфофункционального состояния физиологической норме. Показатели быстроты и силовой выносливости обследованных оценивались на бронзовую и серебряную ступени ГТО. Показатели кистевой и становой силы студентов соответствовали среднестатистическим значениям в их возрастной группе.

В конце года зафиксировано значимое увеличение роста и окружности бицепса испытуемых. Также, наметилась тенденция к повышению крепости телосложения, массы тела, окружностей грудной клетки, плеч и бедра, кистевой силы и пробы Штанге. Статистически значимых изменений показателей быстроты и силовой выносливости не выявлено. В то же время, установлен достоверный прирост становой и относительной силы юношей.



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Гудимов С.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Осетров И.А. — статистическая обработка данных, редактирование, написание текста; Плещёв И.Е., Кроликов Ю.В. — сбор и обработка материала, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гудимов Станислав Владимирович — к. б. н., доцент, зав. кафедрой физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: stasg2013@yandex.ru

РИНЦ Author ID: 305304

Осетров Игорь Александрович — к. б. н., доцент кафедры спортивных дисциплин факультета физической культуры ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Igos.yar@yandex.ru

РИНЦ Author ID: 401401

Плещёв Игорь Евгеньевич — старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

РИНЦ Author ID: 1105806

Кроликов Юрий Викторович — старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: krolikov1966@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-4026-5721>

РИНЦ Author ID: 1186271

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. Gudimov SV — the concept and design of the research, the collection and processing of the material, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Osetrov IA — statistical data processing, editing, writing text; Pleshchev IE, Krolikov JuV — collection and processing of material, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Stanislav V. Gudimov — Cand. Sci. (biology), Associate professor, Head of the Department of Physical Culture and Sports of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: stasg2013@yandex.ru

RSCI Author ID: 305304

Igor A. Osetrov — Cand. Sci. (biology), Associate Professor of the Department of Sports Disciplines of the Faculty of Physical Culture Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Igos.yar@yandex.ru

RSCI Author ID: 401401

Igor E. Pleshchev — senior lecturer of the Department of Physical Culture and Sports, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

RSCI Author ID: 1105806

Jurij V. Krolikov — senior lecturer of the Department of Physical Culture and Sports, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: krolikov1966@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-4026-5721>

RSCI Author ID: 1186271



Литература/References

1. Кокурин А.В., Шанкин А.А., Малышев В.Г., Кошелева О.А. Конституциональные особенности физической подготовленности студентов факультета физической культуры. *Фундаментальные исследования*. 2012;5-1:163-166. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29867> (дата обращения: 18.10.2023).
2. Абрамова В.Р., Кузьмина С.С., Коркин Е.В., Кардашевская М.В., Данилова А.И. Оценка физического развития студентов крайнего севера. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29344> (дата обращения: 02.07.2023).
3. Выборная К.В. Соматотипологические характеристики спортсменов различных видов спорта. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2022;12(3):14-29. [Vybornaya K.V. Somatotypological characteristics of athletes of various sports. *Sports medicine: research and practice*. 2022;12(3):14-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.3.9>.
4. Ткачук М.Г., Олейник Е.А., Дюсенова А.А. Спортивная морфология: учебное пособие / Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт Петербург. — СПб.: [б. и.]. — 2014. — 103 с.
5. Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе / Москва: Физическая культура. — 2009. — 144 с.
6. Носов Н.Н., Харлан А.Л. Динамика компонентов массы тела и индексов физического развития спортсменов 16-20 лет, занимающихся тяжелой атлетикой. *Ученые записки Брянского государственного университета*. 2017;(4):72-74.
7. Замчий Т.П., Корягина Ю.В. Половой диморфизм в морфологических характеристиках спортсменов силовых видов спорта. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4676> (дата обращения: 29.10.2023).
8. Федоров В.П., Попова И.Е., Попова Н.Н. Спортивная морфология: учебно-методическое пособие. — Воронеж: ВГИФК, 2018. — 63 с.
9. Садовникова А.М., Болотов А.В. Исследование динамики антропометрических показателей спортсменов в подростковом и юношеском возрасте в условиях воздействия специфической физической нагрузки разной длительности. *Известия Иркутского государственного университета. Серия Биология. Экология*. 2018;26:102-109. [Sadovnikova A.M., Bolotov A.V. Dynamics of Anthropometric Variables in Adolescent and Young Sportsmen under Specific Physical Activity of Varying Duration. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology* 2018;26:102-109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2018.26.102>
10. Плещёв И.Е., Николенко В.Н., Ачкасов Е.Е., Шкрёбко А.Н. Алгоритм применения индивидуально-группового протокола при комплексной реабилитации пациентов с саркопенией. *Вестник «Биомедицина и Социология»*. 2022;7(2):44-53. [Pleshchev I.E., Nikolenko V.N., Achkasov E.E., Shkrebko A.N. Algorithm of application of the individual — group protocol in the complex rehabilitation of patients with sarcopenia. *Bulletin "Biomedicine & Sociology"*. — 2022;7(2): 44-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26787/nydha-26188783-2022-7-2-44-53>.
11. Плещёв И.Е., Николенко В.Н., Ачкасов Е.Е., Шкрёбко А.Н. Конституционально-анатомические особенности пожилых мужчин с саркопенией. *Морфологические ведомости*. 2023;31(1):714. [Pleshchyov I.E., Nikolenko V.N., Achkasov E.E., Shkrebko A.N. Constitutional and anatomical features of elderly men with sarcopenia. *Morphological newsletter*. 2023;31(1):21-26. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).714](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).714)
12. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 30.10.2023).
13. Апанасенко Г.Л. Индивидуальное здоровье: теория и практика. *Валеология*. 2006;1:5-12.
14. Буйкова О.М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ. — 2017. — 23 с.
15. Горбаткова Е.Ю., Зулькарнаев Т.Р., Ахмадуллин У.З., Ахмадуллина Х.М., Хуснутдинова З.А., Мануйлова Г.Р., Горбатков С.А. *Физическое развитие студентов высших учебных заведений г. Уфы. Гигиена и санитария*. 2020;99(1):69-75.
16. Ушаков А.Г., Шредер А.Ю., Новосад Ю.А. Исследование относительной силы мышц у студентов разных факультетов Омского государственного медицинского университета. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2023;3(217):478-483.
17. Чедов К.В. Физическая культура. Врачебный контроль и самоконтроль занимающихся физическими упражнениями и спортом: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / Пермский государственный национальный исследовательский университет. — Пермь. — 2021. — 95с. <https://clck.ru/36Ezjp>
18. Гудимов С.В., Шкрёбко А.Н., Осетров И.А., Шаймарданов В.М. Анализ адаптационного эффекта у легкоатлетов на предсоревновательном этапе годового учебно-тренировочного макроцикла. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2020;10(3):67-72. [Gudimov S.V., Shkrebko A.N., Osetrov I.A., Shaimardanov V.M. Analysis of the adaptive effect in female athletes at the pre-competition stage of the annual educational and training macrocycle. *Sports medicine: research and practice*. 2020;10(3):67-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2020.3.67>.



Новые взгляды на этику и право клинических исследований

Копейкин П. А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

В статье сформулирован новый правовой принцип, новый субъект клинических исследований, предложены и рассмотрены вероятные новые направления развития и совершенствования этики и права в клинических исследованиях, роль и значение международных организаций в клинических исследованиях, обозначены практические рекомендации по их осуществлению, обозначены новые возможные субъекты клинических исследований, определены возможные источники для создания этического кодекса.

Ключевые слова: принцип права; клинические исследования; право; этика; этические комитеты; международное право; субъекты клинических исследований; Хельсинская декларация; Тайбэйская декларация; Всемирная медицинская ассоциация; правосубъектность; будущие поколения; генетические данные; кодекс этики; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Копейкин П. А. Новые взгляды на этику и право клинических исследований. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):48–52. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0032>

Поступила: 20.11.2023. **В доработанном виде:** 05.12.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

New perspectives on the ethics and law of clinical research

Pavel A. Kopeikin

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The article formulates a new legal principle, a new subject of clinical research, suggests considering possible new directions for the development and improvement of ethics and law in clinical research, the role and importance of international organizations in clinical research, identifies practical recommendations for their implementation, identifies new possible subjects clinical research, possible sources for creating an ethical code have been identified.

Keywords: principle of law; clinical research; law; ethics; ethical committees; international law; clinical trial subjects; Declaration of Helsinki; Taipei Declaration; World Medical Association; legal personality; future generations; genetic data; code of ethics; Eurasian Economic Union

For citation: Kopeikin PA. New perspectives on the ethics and law of clinical research. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):48–52. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0032>

Received: 20.11.2023. **Revision received:** 05.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Современность постоянно усложняется, ставит перед нами новые цели и задачи, проблемы и дилеммы и поэтому так важно и необходимо определить — по каким важнейшим направлениям и с учётом каких новых вызовов из будущего нам необходимо осуществлять свою работу в постоянном совершенствовании области клинических исследований.

Во-первых, всегда двигаться в русле беспрекословного соблюдения прав и интересов пациента, поэтому всем субъектам исследовательского процесса необходима всё более совершенная, практически применимая этическая система и они в ней нуждаются даже больше, чем практическая медицина. Мощный этический механизм — это красу-

гольный камень и катализатор развития исследовательской и фармацевтической экономики.

Во-вторых, сеть исследовательских центров должна постоянно расширяться в интересах получения более достоверных данных.

В-третьих, появляются новые субъекты и заинтересованные стороны клинических исследований, о которых мы ранее и не подозревали — например это будущие поколения, родственники и потомки испытуемых.

В-четвёртых, необходимо появление новых площадок этического дискурса, новых механизмов и путей этико-правового взаимодействия, в том числе межнациональных, международных по всем аспектам клинических исследований.



Начнём наше исследование с поиска новой этической дискуссионной площадки. Обоснованием этого поиска будет не простая погоня за новизной, а цель — принятие более качественных, научно обоснованных, достоверных этических решений. Учитывая, что национальные площадки уже созданы, необходимо появление наднациональной — межгосударственной. Но помня о том, что исторически близкими нам являются страны — в прошлом республики СССР, то и объединяться необходимо, безусловно, на этой основе. Для этого необходима межгосударственная организация с наибольшим количеством участников и нет необходимости создавать новую, если можно использовать уже готовую площадку. Наиболее подходящим, по моему мнению, является уже существующий Евразийский экономический союз (ЕАЭС). Безусловно, международное сотрудничество в данном случае крайне необходимо в силу разных причин. Во-первых, согласно принципу открытости, данные, полученные в ходе клинических исследований, должны быть опубликованы и ими могут пользоваться все заинтересованные стороны. Во-вторых, учитывая, что клинические исследования для большей достоверности должны быть многоцентровыми, и многоцентровость должна пониматься не только в разрезе одной страны, но и более важно в разных странах, а учитывая тот факт, что все страны ЕАЭС многонациональны и особо остро нуждаются в достоверных исследовательских данных для всех населяющих страну этносов. А тесная экономическая, политическая, общественная взаимосвязь внутри такого межгосударственного объединения как ЕАЭС, может существенно облегчить проведение многоцентровых исследований. ЕАЭС представляет собой пример межгосударственной солидарности и партнёрства в одном поколении, поэтому данный межгосударственный институт существенно облегчает проведение исследований в любой из стран ЕАЭС, и выгоду от этого получают все его государства-члены.

В-третьих, одной из целей ЕАЭС, заявленной в Соглашении «О единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» является регулирование проведения клинических исследований [1].

Более того, необходимая почва уже подготовлена, и в рамках ЕАЭС принято достаточное количество международных правовых актов, регулирующих клинические исследования.

Эти акты затрагивают и исследования биологических лекарственных средств [2] и исследования биоэквивалентности [3] и рекомендации по качеству лекарственных средств, применяемых в исследованиях [4] и другие. Также ЕАЭС издал правила надлежащей клинической практики [5].

Как мы видим, вопросу проведения клинических исследований уделено достаточное внимание и, следовательно, вытекает насущная необходимость для полноты процесса создания межгосударственного этического комитета ЕАЭС. Данный комитет может выполнять массу функций: научно-образовательную, координационную, апелляционную инстанции, представительскую — по взаимодействию с иными медицинскими организациями.

После определения площадки и отмеченного нового межнационального пути взаимодействия мы можем уже пойти дальше и выразить мнение, что Евразийский экономический союз представляет собой также удобную площадку для интеграции не только между странами, входящими в его состав, но и с иными государствами и межгосударственными организациями, помятуя о нашей цели максимального расширения этического дискурса. Например, с Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА). ВМА, как глобальная авторитетная организация, представляющая мнение врачей, разработчик общепризнанных источников международного права в сфере клинических исследований — Хельсинской декларации [6], а также Тайбэйской [7] и Женевской [8] деклараций. ВМА поддерживает официальные отношения с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), другими организациями ООН, что означает, что они привержены поддержке политики и работы ВОЗ, а также предоставляют членам ВМА доступ к этой всемирной организации. Более того, в ней предусмотрено ассоциированное членство для отдельных врачей, что является показателем открытости.

Нам также необходимо учитывать тот факт, что Хельсинская и Тайбэйская декларации находятся в процессе постоянного пересмотра, дополнения, идёт постоянная работа по их улучшению и приведению в актуальный, современный вид. Поэтому, участвуя в дискуссиях с коллегами со всего мира ассоциированные отдельные члены имеют возможность предоставить на обсуждение ценные этические рекомендации и своё мнение, «оговорки», более того формировать новые редакции с учётом, в том числе, национальных интересов.

Теперь, что касается единого национального кодекса этики — он остро необходим. На сегодняшний день клинические исследования прочно вошли в нашу повседневную клиническую жизнь, стали его неотъемлемой частью. Но сами по себе принципы морали, этики не могут быть правовыми автоматически, только право объективно и обязательно. Поэтому мы должны сформировать национальный кодекс этики на основе права. Для этого мы должны найти необходимые правовые источники с содержащими в них этическими нормами, желательно общепризнанные всем медицинским сообществом.



И такие источники есть — это Женевская, Хельсинкская, Тайбэйская декларации ВМА, на основе которых и можно создать единый национальный кодекс этики. Как мы знаем, Женевская декларация ВМА посвящена этическому поведению медицинских работников, Хельсинкская декларация ВМА — проведению клинических исследований. Но можем ли создать отдельные национальные этические кодексы для врачебной практики и клинических исследований?! Вероятно, нет, они будут неполноценны, более того, и этого недостаточно — в единый кодекс этики необходимо включить этические принципы функционирования медицинских баз данных и биобанков, то есть использовать ещё и принципы Тайбэйской декларации ВМА. Только такой единый кодекс этики, объединяющий эти три неразрывно связанных между собой аспекта медицинской деятельности, будет системным и полноценным.

С другой стороны, вышеназванные декларации не входят в систему российского права и потому кажутся не совсем легитимными, но это не так. Согласно Конституции РФ: *«Общепризнанные принципы и нормы международного права и международные договоры Российской Федерации являются составной частью ее правовой системы. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем предусмотренные законом, то применяются правила международного договора»* [9].

Поэтому вышеназванные декларации и принципы, описанные в них, входят в национальную правовую систему как общепризнанные. В случае же несогласия позиции РФ с некоторыми принципами или положениями, заложенными в этих декларациях и иных международных актах они могут не применяться в этих частях в случае, если противоречат Конституции РФ. Так в Федеральном законе от 15.07.95 N 101-ФЗ «О международных договорах РФ» говорится, что *«решения межгосударственных органов, принятые на основании положений международных договоров Российской Федерации в их истолковании, противоречащем Конституции Российской Федерации, не подлежат исполнению в Российской Федерации. Такое противоречие может быть установлено в порядке, определенном федеральным конституционным законом»* [10]. Но, по аналогии права мы можем применить данную норму и на общепризнанные принципы, а не только касательно норм международных договоров.

Да, комплексный национальный кодекс этики должен стать мощным рабочим инструментом. Но как быть в случае проведения межгосударственных многоцентровых исследований?! Тогда назревает необходимость в создании межгосударственного кодекса этики и наилучшей межгосударственной организацией для этого будет опять же ЕАЭС. И воз-

можно, даже идя дальше на пути интеграции — создание единых медицинских и исследовательских баз данных ЕАЭС в научных и иных целях.

Далее, говоря о этически обоснованных клинических исследованиях, мы предлагаем перейти на новый уровень этической экспертизы и сформулировать новый этический принцип их проведения — принцип ответственности перед будущими поколениями. Считаем, что он должен быть заключён в содержание этических кодексов и применяться на практике в деятельности различных этических комитетов. Памятуя о том, что этический принцип должен быть научно обоснован, а обоснованием данного принципа могут быть, в частности, генетические данные. Более того принцип ответственности перед будущими поколениями является также и правовым принципом, то есть требует обязательного применения. Так во многих международных и российских правовых актах упоминаются будущие поколения, как субъект правоотношений, права.

Например, в преамбуле Конституции России указывается, что *«мы, многонациональный народ Российской Федерации, соединенный общей судьбой на своей земле, исходя из ответственности за свою Родину перед нынешним и будущими поколениями...»*

Существует также международный акт — Декларация ООН по вопросам образования, науки и культуры от 12 ноября 1997 года «Об ответственности нынешних поколений перед будущими поколениями», где будущие поколения признаются международным субъектом права.

Мы считаем, что будущие поколения — это новый субъект правоотношений в праве, соответственно, обладающий целым комплексом прав, обязанностей и интересов наравне с другими субъектами права, в частности с субъектами клинических исследований, но это и уязвимый субъект в силу неспособности самостоятельно защищать свои права, требующий особой правовой защиты, специальных правовых мер охраны. Провозгласив постулат о том, что будущие поколения — это субъект права мы попробуем доказать это. Это легче нам сделать как раз в отрасли медицинского права. Укоренившиеся в правовой доктрине мнение о том, что субъект права обязательно должен быть материальным, как то — физические лица или юридические лица (в частности, обладающие материальным признаком — обладание имуществом) является лишь частным, хоть и широко распространённым примером, но уводит нас от собственно решения правового вопроса, а ведь субъект права не обязан быть материальным. В погоне за материализацией мы, собственно, уходим от правильного правового определения субъекта права, отказываем в суще-



ствовании целого спектра правоотношений. Субъект права не всегда материален, или он может обрести материальную форму спустя какое-то время, но это не означает, что его интересы не действуют уже сейчас. Будущие поколения есть субъект права. Будущие поколения мы можем рассматривать как неопределённо большую совокупность физических лиц в будущем, которые именно в силу своей общности приобретают новое правовое состояние и новый набор прав, отличный просто от совокупности физических лиц.

В медицинском праве можно очень показательно привести значение субъекта права — будущих поколений и определить некоторые виды прав будущих поколений. А какими, собственно, интересами и правами должны обладать будущие поколения в наше время и что обязаны соблюдать мы — настоящее поколение!? Что есть общего между нами, что мы должны передать им и на что направлен интерес будущих поколений, заключённый в нас?! Прежде всего, этим общим связующим объектом между нами является общая генетическая информация — геном, который передаётся будущими поколениями и от стабильности которого зависит их существование. Поэтому мы можем сформулировать первый правовой принцип (норму права). «Будущие поколения имеют право на получение стабильного, не изменённого генома от своих предшественников, а в случае его модификации искусственными методами она должна быть обоснованна и не должна приводить к ухудшению популяционного здоровья в будущем». Отсюда вытекает важнейший аспект надлежащего этико-правового контроля за проведением клинических исследований с оценкой рисков наследуемых генетических изменений.

Но к какой отрасли права принадлежит субъект права будущие поколения — медицинскому, конституционному, экологическому?! А может и нет необходимости пытаться найти отрасль права, это субъект сквозной — для всех отраслей права, куда могут распространяться его интересы.

Какие способы защиты прав будущих поколений можно уже применять сейчас? Считаем, что этические комитеты как органы, проводящего научно-этико-правовую экспертизу планируемых клинических исследований как раз и должны выполнять эту функцию. В их составе должен желательным образом быть юрист. Абсолютно необходимо всегда

рассматривать любое исследование с позиции прав и интересов будущих поколений и оценки рисков для будущих поколений, наряду с другими рисками и проводить это всегда.

Мы должны признать, что задача защиты потребностей и интересов будущих поколений должна быть поставлена уже сейчас. В вопросе клинических исследований — мы не должны дискриминировать будущие поколения в их праве получить всю достаточную, достоверную информацию о уже проведённых и проводимых исследованиях, которая будет влиять и на них. Мы не должны забывать, что никогда не пропадёт высочайшая потребность в накопленных достоверных данных, получаемых из клинических исследований — даже для будущих поколений — это вопрос выходит уже на уровень безопасности будущих поколений. А в частных случаях выявление влияния фармакотерапии на генетическую информацию, поднимает вопрос сохранения будущих поколений с научно обоснованной точки зрения.

В Декларации ООН по вопросам образования, науки и культуры от 12 ноября 1997 года «Об ответственности нынешних поколений перед будущими поколениями» говорится, что «*Научно-технический прогресс никоим образом не должен вредить или наносить ущерб сохранению человеческого рода*» [11].

Говоря о безопасности будущих поколений, и об объёмах накопленных и продолжающих накапливаться биоданных и банков биоматериалов мы уже подразумеваем, что одних этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации уже недостаточно, совершенно новым уровнем является соблюдение принципов Тайбэйской декларации в отношении безопасности как современных, так и будущих поколений. Причём наибольшую угрозу несут коммерческие аспекты накопления, обработки и распространения данных, а не столько научно-медицинские. Это говорит о том, что прежде всего необходимо лучшим образом контролировать коммерческие отношения по использованию баз биоданных и биобанков, в данном случае контроль, осуществляемый в рамках коммерческого объединения, можно считать перспективным и опять возвращаясь к нашим предыдущим умозаключениям — ЕАЭС как межгосударственная организация экономической интеграции орган может взять на себя осуществление этой функции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Разработка концепции статьи, написание текста статьи и его редактирование, анализ, сбор нормативно-правовых и иных источников, формулирование выводов и предложений, формулирование новелл и нового понятийного аппарата.

Благодарности. Автором выражается благодарность Хохлову А. Л. за помощь в публикации статьи и ценные рекомендации, положенные в выбор одного из объектов изучения в данном исследовании; благодарность Мохову А. А., за ценные рекомендации на исследование прав будущих поколений.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Копейкин Павел Александрович — преподаватель кафедры судебной медицины с курсом правоведения ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: medpravo80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7022-8823>

РИНЦ Author ID: 1219900

Литература/References

1. Соглашение «О единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». Официальный интернет-портал правовой информации, 02.03.2016, «Собрание законодательства РФ», N 20, 16.05.2016, ст. 2776.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. N 89 (ред. от 15.07.2022) «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
4. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.12.2022 г. N 49 «О Руководстве по составлению документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях».
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 79 «Об утверждении Пра-

Authors' participation. Development of the concept of the article, writing of the text of the article and its editing, analysis, collection of legal and other sources, formulation of conclusions and proposals, formulation of novels and new conceptual apparatus.

Gratitude. The author expresses his gratitude to Khokhlov AL for help in publishing articles and valuable recommendations in choosing one of the objects of study in this study; thanks to Mokhov AA for recommendations on the study of the rights of future generations.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel A. Kopeikin — senior lecturer of the Department of Forensic Medicine with the Course of Law of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: medpravo80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7022-8823>

RSCI Author ID: 1219900

- вил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
7. Тайбэйская декларация ВМА. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-taipei/>. Дата обращения: 25.05.2023.
8. Женевская декларация ВМА. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva>. Дата обращения: 25.05.2023 г.
9. «Конституция Российской Федерации». ст.15 4 п. принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020.
10. Федеральный закон от 15.07.95 N 101-ФЗ «О международных договорах РФ».
11. Декларация ООН по вопросам образования, науки и культуры от 12 ноября 1997 года «Об ответственности нынешних поколений перед будущими поколениями». <https://en.unesco.org/about-us/legal-affairs/declaration-responsibilities-present-generations-towards-future-generations>. Дата обращения: 25.05.2023 г.

Обновление перечня потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста: критерии STOPP/START версии 3

Кирилочев О. О. ¹, Сычев Д. А. ²

¹ - ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация

² - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Критерии STOPP/START — это развёрнутый перечень группированных по физиологическим системам критериев, определяющий клинически значимые проблемы, связанные с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (STOPP-критерии) и неназначением потенциально показанного лечения (START-критерии). Первые две версии критериев STOPP/START были опубликованы в 2008 и 2015 гг. соответственно. Версия 3 была обновлена и валидирована в 2023 г. европейской группой экспертов по лекарственной терапии в области гериатрии и включила 190 критериев, предназначенных для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов, особенно в условиях полиморбидности и полипрагмазии. В данной статье представлена русскоязычная третья версия критериев STOPP/START.

Ключевые слова: потенциально не рекомендованные лекарственные препараты; полипрагмазия; неблагоприятные лекарственные реакции; лица пожилого возраста; STOPP/START критерии

Для цитирования: Кирилочев О.О., Сычев Д.А. Обновление перечня потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста: критерии STOPP/START версии 3. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):53–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0033>

Поступила: 22.09.2023. В доработанном виде: 15.10.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

An update on set of criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: STOPP/START version 3

Oleg O. Kirilochev ¹, Dmitry A. Sychev ²

¹ - Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² - Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

The STOPP/START criteria are a comprehensive set of criteria, grouped by physiological systems that define clinically significant problems associated with potentially inappropriate medications (STOPP criteria) and potential prescribing omissions (START criteria). The first two versions of the STOPP/START criteria were published in 2008 and 2015, respectively. Version 3 was updated and validated by a European panel of experts in geriatric pharmacotherapy in 2023 and included 190 criteria aimed at optimizing pharmacotherapy and reducing the incidence of adverse drug reactions in the elderly, especially in the context of multimorbidity and polypharmacy. This article presents the third version of the STOPP/START criteria in Russian Federation.

Keywords: potentially inappropriate medications; polypharmacy; adverse drug reactions; elderly; STOPP/START criteria

For citation: Kirilochev OO, Sychev DA. An update on set of criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: STOPP/START version 3. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):53–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0033>

Received: 22.09.2023. Revision received: 15.10.2023. Accepted: 15.12.2023. Published: 30.12.2023.

Введение

Концепция выявления потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого возраста, позволяющая оптимизировать лекарственную терапию с целью снижения риска

развития неблагоприятных лекарственных реакций, взяла своё начало с первой публикации критериев Бирса в 1991 году. Данный подход обозначил основные направления аудита врачебных назначений

в реальной клинической практике, заключающиеся в профилактике потенциальных клинически значимых лекарственно-обусловленных проблем и борьбе с необоснованной полипрагмазией у пожилого пациента, как правило, в условиях полиморбидности. Исследовательский и практический интерес к применению методологии обсуждаемых «ограничительных перечней» неуклонно растёт, о чём свидетельствует динамика публикационной активности в сфере безопасности фармакотерапии лиц старших возрастных групп, а её использование позволяет избежать многих лекарственных осложнений вне зависимости от условий оказания медицинской помощи. Однако, существенным недостатком данных клинических инструментов является необходимость их регулярного пересмотра ввиду непрекращающегося развития доказательной медицины и появления новых данных об эффективности и безопасности лекарственной терапии гериатрических больных. Так, в 2023 году были практически одновременно обновлены все основные перечни потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого возраста, используемые в мировой клинической практике: критерии Бирса [1], критерии FORTA [2], критерии STOPP/START [3]. Данный аспект существенно повышает клиническую ценность обсуждаемых инструментов и позволяет практикующему врачу принимать решения на основании современных экспертных рекомендаций.

Критерии STOPP/START (*англ.* Screening Tool of Older People’s Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) представляют собой группированный по системам органов и тканей перечень критериев, связанных с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (STOPP-критерии) и неназначением потенциально показанного лечения (START-критерии) пожилым пациентам. Первая версия критериев STOPP/START была опубликована исследователями в области гериатрической фармакотерапии в Ирландии в 2008 году

и включала 65 STOPP-критериев и 22 START-критерия [4], в то время как пересмотренная вторая версия, выпущенная в 2015 году, была расширена до 80 STOPP и 34 START-критериев [5]. В 2016 году данный ограничительный перечень был переведён и опубликован для русскоязычной научной и практической медицинской аудитории [6], однако обновление доказательной базы по лекарственной терапии пожилых пациентов, пересмотр большинства клинических рекомендаций, а также появление на фармацевтическом рынке новых зарегистрированных лекарственных препаратов явились существенным основанием для актуализации обсуждаемого инструмента [7]. В этой связи в 2023 году группой экспертов в области фармакотерапии и гериатрии из 8 европейских стран была пересмотрена предыдущая версия критериев STOPP/START с учётом тщательного обзора появившейся за этот период научной литературы и достижения консенсуса по каждому из рассматриваемых критериев по методу Дельфи. В результате четырёх раундов процедуры валидации были утверждены и опубликованы 190 критериев — 133 STOPP-критерия и 57 START-критериев. Разработчики данного инструмента по борьбе с полипрагмазией пришли к соглашению о сохранении в новой версии структуры, основанной на системах органов и тканей, используемой в двух предшествующих редакциях критериев STOPP/START. По мнению авторов включённые в версию 3 критерии в значительной степени отражают наиболее распространённые и значимые взаимодействия лекарственных средств как с другими препаратами, так и с заболеваниями, что позволит практикующим врачам выявлять и предотвращать большее число неблагоприятных лекарственных реакций по сравнению с предшествующими версиями критериев. Обновлённый перечень потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста — критерии STOPP/START версии 3 представлен в табл. 1 и 2.

Таблица 1. STOPP-критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]

STOPP-критерии. Лекарственные препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте 65 лет и старше	
Раздел А: Показания к назначению	
1.	Любые препараты, назначенные при отсутствии клинических показаний.
2.	Любые препараты, назначенные на срок, превышающий рекомендуемую продолжительность применения, когда продолжительность лечения чётко определена.
3.	Любые два препарата, относящиеся к одному классу, для ежедневного регулярного применения (в отличие от применения по мере необходимости), например, одновременное назначение двух препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянтов, антипсихотиков, опиоидных анальгетиков (оптимизацию монотерапии в пределах одного класса лекарственных препаратов следует проводить до принятия решения о назначении нового препарата).



Таблица 1. STOPP-критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]

Раздел В: Сердечно-сосудистая система
1. Дигоксин для лечения хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (отсутствуют чёткие доказательства пользы от его назначения).
2. Верапамил или дилтиазем при хронической сердечной недостаточности III или IV класса по NYHA (возможно прогрессирование сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса).
3. β -адреноблокатор в комбинации с верапамилом или дилтиаземом (риск атриовентрикулярной блокады).
4. Препараты, контролирующие частоту желудочковых сокращений, т.е. β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде II степени или полной атриовентрикулярной блокаде (риск полной атриовентрикулярной блокады, асистолии).
5. β -адреноблокаторы в качестве монотерапии при лечении неосложнённой артериальной гипертензии, т.е. не сопровождающейся стенокардией, аневризмой аорты или другими заболеваниями, при которых показано применение β -адреноблокаторов (отсутствие убедительных доказательств эффективности).
6. Амиодарон в качестве антиаритмической терапии первой линии при лечении пациентов с наджелудочковой тахикардией (более высокий риск развития серьёзных побочных эффектов по сравнению с β -адреноблокаторами, дигоксином, верапамилом или дилтиаземом).
7. Петлевые диуретики в качестве терапии 1-ой линии при лечении пациентов с артериальной гипертензией; исключением являются пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью, требующей назначения диуретиков (есть более безопасные и эффективные препараты).
8. Петлевые диуретики при лечении отёков голеностопных суставов в случае отсутствия клинических, биохимических и рентгенологических признаков сердечной, печёночной или почечной недостаточности, нефротического синдрома (возвышенное положение нижних конечностей и/или ношение компрессионного трикотажа, как правило, является более целесообразным).
9. Тиазидные диуретики при наличии выраженной гипокалиемии (т.е. концентрация K^+ в сыворотке крови <3,0 ммоль/л), гипонатриемии (т.е. концентрация Na^+ в сыворотке крови <130 ммоль/л), гиперкальциемии (т.е. концентрация кальция в сыворотке крови с поправкой на альбумин >2,65 ммоль/л) в настоящее время или подагры в анамнезе (тиазидные диуретики могут спровоцировать гипокалиемию, гипонатриемию, гиперкальциемию и подагру).
10. Петлевые диуретики для лечения артериальной гипертензии при сопутствующем недержании мочи (усиление симптомов недержания).
11. Антигипертензивные препараты центрального действия, например, метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин (по сравнению с молодыми пациентами пожилые люди, как правило, хуже переносят лечение антигипертензивными препаратами центрального действия).
12. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина при гиперкалиемии, т.е. концентрации K^+ в сыворотке крови >5,5 ммоль/л.
13. Антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, амилорид, триамтерен) при отсутствии контроля концентрации калия в сыворотке крови (риск развития тяжёлой гиперкалиемии, т.е. повышения концентрации K^+ в сыворотке крови до >6,0 ммоль/л; концентрацию K^+ в сыворотке крови следует контролировать регулярно, т.е. не реже одного раза в 6 месяцев).
14. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил, тадалафил, варденафил) при тяжёлой сердечной недостаточности с артериальной гипотензией (систолическое АД <90 мм рт. ст.), или при одновременном назначении нитратов по поводу стенокардии (риск сердечно-сосудистого коллапса).
15. Препараты, предсказуемо удлиняющие скорректированный интервал QT ($QT_c = QT/RR$), при лечении пациентов с подтверждённым удлинением интервала QT (до >450 мс у мужчин и >470 мс у женщин), включая хинолоны, макролиды, ондансетрон, циталопрам (дозы >20 мг/сут), эсциталопрам (дозы >10 мг/сут), трициклические антидепрессанты, литий, галоперидол, дигоксин, антиаритмические препараты класса 1А, антиаритмические препараты класса III, тизанидин, производные фенотиазина, астемизол, мирабегрон (риск развития угрожающих жизни желудочковых аритмий).
16. Статины для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старше 85 лет с диагностированной старческой астенией и ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 лет (отсутствие доказательств эффективности).
17. Длительное применение системных (не местных) нестероидных противовоспалительных препаратов при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, заболеваний периферических кровеносных сосудов или сосудов головного мозга (повышение риска тромбоза).

Таблица 1. STOPP–критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]	
18.	Длительное применение антипсихотических препаратов при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, заболеваний периферических кровеносных сосудов или цереброваскулярной болезни (повышение риска тромбоза).
19.	Нестероидные противовоспалительные препараты или системные глюкокортикостероиды при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, требующей применения петлевых диуретиков (риск обострения сердечной недостаточности).
20.	Антигипертензивные препараты при тяжёлом аортальном стенозе с клиническими проявлениями (риск тяжёлой артериальной гипотензии, обморока).
21.	Дигоксин в качестве терапии 1-ой линии для длительного (>3 месяцев) контроля частоты желудочкового ритма при фибрилляции предсердий (увеличение смертности при длительном применении дигоксина; в большинстве случаев следует отдавать предпочтение кардиоселективным β-адреноблокаторам).
Раздел С: Система свёртывания крови	
1.	Длительное применение ацетилсалициловой кислоты в дозах, превышающих 100 мг в сутки (повышение риска кровотечений, отсутствие доказательств повышения эффективности).
2.	Антитромбоцитарные препараты, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при высоком риске больших кровотечений, т.е. при наличии сопутствующей неконтролируемой артериальной гипертензии, геморрагического диатеза, недавнем спонтанном кровотечении (высокий риск кровотечения).
3.	Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для длительной (>4 недель) вторичной профилактики инсульта; исключением являются пациенты, перенёвшие стентирование коронарных артерий менее 12 месяцев назад, или пациенты с острым коронарным синдромом или тяжёлым стенозом сонной артерии с клиническими проявлениями (отсутствие доказательств дополнительной пользы длительной комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелом).
4.	Антитромбоцитарные препараты в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибиторами фактора Ха у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий, за исключением пациентов, перенёвших стентирование коронарных артерий, или пациентов с тяжёлым стенозом коронарных артерий (просвет сосуда перекрыт на >50%) (отсутствие дополнительной пользы от антитромбоцитарных препаратов).
5.	Антитромбоцитарные препараты в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибиторами фактора Ха у пациентов со стабильным течением заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов (отсутствие доказательств дополнительной пользы двойной терапии).
6.	Тиклопидин при любых обстоятельствах (клопидогрел и прасугрел имеют сопоставимую эффективность, для них получен больший объём фактических данных, и они вызывают меньше побочных эффектов).
7.	Антитромбоцитарные препараты в качестве альтернативы антагонистам витамина К, прямым ингибиторам тромбина или ингибиторам фактора Ха для профилактики инсульта у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий (отсутствие доказательств эффективности).
8.	Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при первом эпизоде тромбоза глубоких вен без продолжения действия провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) в течение более 6 месяцев (отсутствие доказательств дополнительной пользы).
9.	Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при первом эпизоде тромбоэмболии лёгочной артерии без продолжения действия провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) в течение более 12 месяцев (отсутствие доказательств дополнительной пользы более длительного лечения).
10.	Нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск больших желудочно-кишечных кровотечений).
11.	Антагонист витамина К в качестве антикоагулянта 1-ой линии при фибрилляции предсердий; исключением являются пациенты с металлическим протезом клапана сердца <i>in situ</i> , стенозом митрального клапана средней или тяжёлой степени или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² (прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха обладают сопоставимой эффективностью и более безопасны, чем антагонисты витамина К).
12.	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха при наличии в анамнезе больших кровотечений (повышение риска кровотечения в связи с антитромботическими эффектами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина).
13.	Прямой ингибитор тромбина (например, дабигатран) и дилтиазем или верапамил (повышение риска кровотечения).

**Таблица 1. STOPP-критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]**

14. Аликсабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан и ингибиторы эффлюксного мембранного белка-транспортера лекарственных веществ Р-гликопротеина, например, амиодарон, азитромицин, карведилол, циклоспорин, дроне-дарон, итраконазол, кетоконазол (системный), макролиды, хинин, ранолозин, тамоксифен, тикагрелор, верапамил (повышение риска кровотечения).
15. Системные эстрогены или андрогены при наличии в анамнезе венозной тромбоземболии (повышение риска рециди-ва венозной тромбоземболии).
16. Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (отсутствие доказа-тельств пользы).

Раздел D: Центральная нервная система

1. Трициклические антидепрессанты у пациентов с деменцией, закрытоугольной глаукомой, нарушением сердечной проводимости, простатитом, хроническим запором, недавними падениями, наличием в анамнезе задержки моче-испускания или ортостатической гипотензии (риск ухудшения перечисленных состояний).
2. Назначение трициклических антидепрессантов в качестве терапии 1-ой линии при лечении большого депрессивного расстройства (более высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина).
3. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, венлафаксин, дулоксетин) при тяжёлой ар-териальной гипертензии, т.е. систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст. +/- диастолическое артериаль-ное давление >105 мм рт. ст. (могут приводить к усугублению артериальной гипертензии).
4. Антипсихотические препараты с умеренно выраженным антимускариновым/антихолинергическим эффектом (аце-промазин, хлорпромазин, клозапин, флупентиксол, флуфеназин, левомепромазин, оланзапин, пипотиазин, прома-зин, тиоридазин) у пациентов, имеющих в анамнезе симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, или предшествующей задержкой мочи (высокий риск задержки мочеиспускания).
5. Антипсихотические препараты пациентам с поведенческими и психологическими симптомами деменции в неизмен-яемой дозе сроком более чем на 3 месяца при отсутствии проверки назначений лекарственных препаратов (повы-шение риска экстрапирамидных побочных эффектов и хронического снижения когнитивных функций, повышение риска больших сердечно-сосудистых событий и летального исхода).
6. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при текущей или недавней выраженной гипонатриемии (концентрация Na^+ в сыворотке крови <130 ммоль/л) (могут усугубить или спровоцировать гипонатриемию).
7. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при текущем или недавно перенесённом серьёзном кровоте-чении (риск усиления или рецидива кровотечения в связи с антитромботическими эффектами селективных ингиби-торов обратного захвата серотонина).
8. Бензодиазепины сроком более чем на 4 недели (отсутствие показаний для длительного лечения, риск развития дли-тельного седативного эффекта, спутанности сознания, нарушения равновесия, падений, дорожно-транспортных происшествий; при применении более 4 недель все бензодиазепины следует отменять постепенно, поскольку при резком прекращении лечения повышается риск развития синдрома отмены).
9. Бензодиазепины при ажитации или психотических симптомах деменции (отсутствие доказательств эффективности).
10. Бензодиазепины при бессоннице сроком более чем на 2 недели (высокий риск развития зависимости, повышение риска падений, переломов и дорожно-транспортных происшествий).
11. Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) при бессоннице сроком более чем на 2 недели (повышение риска па-дений, переломов).
12. Антипсихотические препараты (за исключением клозапина или кветиапина) при паркинсонизме или деменции с тельцами Леви (риск тяжёлых экстрапирамидных расстройств).
13. Антихолинергические/антимускариновые препараты (бипериден, орфенадрин, проциклидин, тригексифенидил) для лечения экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков (риск антихолинергической токсичности).
14. Препараты с выраженными антихолинергическими/антимускариновыми эффектами у пациентов с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений). Часто назначаемые препараты с выраженными анти-холинергическими/антимускариновыми эффектами включают трициклические антидепрессанты (например, ами-триптилин, доксепин, имипрамин, нортриптилин), антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, клоза-пин, тиоридазин), антигистаминные препараты 1-го поколения (например, дифенгидрамин, хлорфенирамин), спаз-молитики мочевого пузыря (например, толтеродин, оксибутинин), гиосцин, проциклидин, бензатропин, тизанидин.

Таблица 1. STOPP–критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]

15. Антипсихотические препараты у пациентов с поведенческими и психологическими симптомами деменции сроком более чем на 12 недель, за исключением пациентов с тяжёлыми поведенческими и психологическими симптомами деменции и случаев неэффективности других немедикаментозных методов лечения (повышение риска инсульта, инфаркта миокарда).
16. Применение антипсихотических препаратов в качестве снотворных в случаях, когда расстройство сна не связано с психозом или поведенческими и психологическими симптомами деменции (не рекомендуется в общей характеристике лекарственного препарата; повышение риска возникновения спутанности сознания, артериальной гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений).
17. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при наличии в анамнезе стойкой брадикардии (<60 уд/мин), атриовентрикулярной блокады или рецидивирующих необъяснимых обмороков (риск нарушения сердечной проводимости, обмороков и травм).
18. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы одновременно с препаратами, вызывающими стойкую брадикардию (<60 уд/мин), такими как β-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения сердечной проводимости, обмороков и травм).
19. Мемантин при наличии в анамнезе или в настоящее время судорожного расстройства (повышение риска судорожных припадков).
20. Ноотропы при деменции, включая препараты Гинкго билоба, пирацетам, прамирацетам, фенилпирацетам, анирацетам, фосфатидилсерин, модафинил, L-теанин, омега-3 жирные кислоты, женьшень, родиолу, креатин (отсутствие доказательств эффективности).
21. Фенотиазины в качестве терапии 1-ой линии при психотических расстройствах или некогнитивных симптомах деменции в связи с существованием более безопасных и эффективных альтернативных препаратов (фенотиазины обладают седативным эффектом и проявляет выраженную антимукардиновую токсичность у пожилых людей, за исключением прохлорперазина, применяемого при тошноте/рвоте/головокружении, хлорпромазина, применяемого для купирования стойкой икоты, и левомепромазина, применяемого в качестве противорвотного средства в паллиативной медицине).
22. Леводопа или агонисты дофамина при доброкачественном эссенциальном треморе (отсутствие доказательств эффективности).
23. Леводопа или агонисты дофамина при лечении экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотических препаратов или других форм лекарственного паркинсонизма (следует избегать «фармакологических каскадов» назначения лекарственных препаратов).
24. Антигистаминные препараты 1-го поколения в качестве терапии 1-ой линии при аллергии или зуде (в настоящее время широко доступны более безопасные антигистаминные препараты с меньшим количеством побочных эффектов).
25. Антигистаминные препараты 1-го поколения при лечении бессонницы (высокий риск развития побочных эффектов, Z-препараты являются более безопасными и больше подходят для кратковременного применения).
Раздел E: Мочевыделительная система. Потенциально не рекомендованное назначение следующих широко применяемых препаратов пожилым людям с острым или хроническим заболеванием почек, сопровождающимся нарушением функции почек со значением рСКФ ниже определённого уровня
1. Длительное применение дигоксина (в течение более 90 дней) в поддерживающей дозе >125 мкг/сутки при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (риск возникновения токсических эффектов дигоксина при отсутствии контроля за концентрацией дигоксина в крови).
2. Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран) при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (риск кровотечения).
3. Ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан) при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² (риск кровотечения).
4. Нестероидные противовоспалительные препараты при рСКФ <50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения функции почек).
5. Колхицин при рСКФ <10 мл/мин/1,73 м ² (риск развития токсических эффектов колхицина).
6. Метформин при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (риск развития лактацидоза).
7. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон, эплеренон) при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (риск угрожающей жизни гиперкалиемии).
8. Нитрофурантоин при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м ² (высокий риск развития токсических эффектов нитрофурантоина).

**Таблица 1. STOPP-критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]**

9. Бисфосфонаты при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (повышение риска острой почечной недостаточности).
10. Метотрексат при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (высокий риск развития токсических эффектов метотрексата).
Раздел F: Желудочно-кишечный тракт
1. Прохлорперазин или метоклопрамид при паркинсонизме (риск усугубления симптомов паркинсонизма).
2. Ингибиторы протонной помпы в полной терапевтической дозе более 8 недель при лечении неосложнённой язвенной болезни (рекомендуется снижение дозы или досрочное прекращение лечения или поддерживающая терапия блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов).
3. Препараты, которые могут вызывать запор (например, системные антимускариновые препараты, препараты железа для приёма внутрь, опиоиды, верапамил, алюминий-содержащие антациды) у пациентов с хроническим запором, при наличии альтернативных препаратов, не вызывающих запор (риск обострения запора).
4. Препараты железа для приёма внутрь в дозах выше 200 мг в сутки (например, железа фумарат >600 мг/сут, железа сульфат >600 мг/сут, железа глюконат >1800 мг/сут; отсутствие доказательств повышения абсорбции железа при более высоких дозах).
5. Глюкокортикостероиды при наличии в анамнезе язвенной болезни или эрозивного эзофагита (риск развития рецидива, если пациенту не назначена сопутствующая терапия ингибиторами протонной помпы).
6. Антитромбоцитарные препараты или антикоагулянты при наличии в анамнезе сосудистых эктазий антрального отдела желудка («арбузный» желудок) (риск большого желудочно-кишечного кровотечения).
7. Антипсихотические препараты у пациентов с дисфагией (повышение риска аспирационной пневмонии).
8. Мегестрола ацетат для повышения аппетита (повышение риска развития тромбоза и наступления смерти, эффективность препарата не доказана).
Раздел G: Дыхательная система
1. Теофиллины в качестве монотерапии при хронической обструктивной болезни легких (есть более эффективные и безопасные препараты; риск развития нежелательных эффектов в связи с узким терапевтическим индексом).
2. Системные глюкокортикостероиды вместо ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве поддерживающей терапии при хронической обструктивной болезни легких средней или тяжелой степени (отсутствие необходимости в длительном применении системных глюкокортикостероидов, обладающих побочными эффектами; доступны эффективные ингаляционные методы лечения).
3. Антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (например, тиотропия бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид) при наличии в анамнезе закрытоугольной глаукомы (риск обострения глаукомы) или обструкции мочевого пузыря (может привести к задержке мочеиспускания).
4. Бензодиазепины при острой или хронической дыхательной недостаточности, т.е. рО ₂ <8,0 кПа ± рСО ₂ >6,5 кПа (риск обострения дыхательной недостаточности).
Раздел H: Костно-мышечная система
1. Нестероидные противовоспалительные препараты, за исключением селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа, при наличии в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения; это не применимо в случае сопутствующего назначения ингибиторов протонной помпы или блокаторов H ₂ -гистаминовых рецепторов (риск рецидива язвенной болезни).
2. Нестероидные противовоспалительные препараты при тяжелой артериальной гипертензии (стойкое повышение систолического артериального давления до более 170 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления до более 100 мм рт. ст. (риск обострения артериальной гипертензии).
3. Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (>3 месяцев) для облегчения боли при остеоартрите у пациентов, ранее не получавших парацетамол (простые анальгетики предпочтительнее, как правило, не менее эффективно облегчают боль и более безопасны).
4. Длительное применение глюкокортикостероидов (>3 месяцев) в качестве монотерапии при ревматоидном артрите (риск системных побочных эффектов глюкокортикостероидов).
5. Системные глюкокортикостероиды (за исключением периодических внутрисуставных инъекций при болевом синдроме в случае моноуставного поражения) при остеоартрите (риск системных побочных эффектов глюкокортикостероидов).

Таблица 1. STOPP–критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]	
6.	Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов или колхицина (>3 месяцев) для лечения подагры при отсутствии противопоказаний к ингибиторам ксантиноксидазы (например, аллопуринол, фебуксо- стат) (ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первого выбора для профилактики приступов подагры).
7.	Нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с глюкокортикостероидами при лечении артри- та/ревматизма любого типа (повышение риска язвенной болезни).
8.	Бисфосфонаты для приёма внутрь у пациентов с недавно перенесёнными или текущими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) (риск рецидива/обострения эзофагита, язвы пищевода, стриктуры пищевода).
9.	Длительное применение опиоидов при остеоартрите (отсутствие доказательств эффективности, повышенный риск серьёзных побочных эффектов).
Раздел I: Мочеполовая система	
1.	Системные антимускариновые препараты (например, оксибутинин, толтеродин, треспий) при деменции или храни- ческих когнитивных нарушениях (риск обострения спутанности сознания, ажитации).
2.	Системные антимускариновые препараты (например, оксибутинин, толтеродин, треспий) при закрытоугольной гла- укоме (риск обострения глаукомы).
3.	Системные антимускариновые препараты (например, оксибутинин, толтеродин, треспий) при симптомах со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, и большим объёмом остаточной мочи после мочеиспускания, т.е. >200 мл (сомнительная эффективность и повышение риска задержки мочеиспускания у пожилых мужчин).
4.	Системные антимускариновые препараты (например, оксибутинин, толтеродин, треспий) при запорах (риск обо- стрения запора).
5.	α_1 -адреноблокаторы, за исключением силодозина (например, алфузозин, доксазозин, индорамин, тамсулозин, те- разозин) у пациентов с симптоматической ортостатической гипотензией или наличием обмороков в анамнезе (могут спровоцировать рецидив обморока).
6.	Мирабегрон при лабильной или тяжёлой артериальной гипертензии (риск обострения артериальной гипертензии).
7.	Дулоксетин при императивных позывах к мочеиспусканию или ургентном недержании мочи (дулоксетин показан при стрессовом недержании мочи, а не при императивных позывах к мочеиспусканию или ургентном недержании мочи).
8.	Применение антибиотиков при бессимптомной бактериурии (отсутствие показаний к лечению).
Раздел J. Эндокринная система	
1.	Препараты сульфонилмочевины с длительным периодом полувыведения (например, глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии).
2.	Тиазолидиндионы (например, росиглитазон, пиоглитазон) у пациентов с сердечной недостаточностью (риск обо- стрения сердечной недостаточности).
3.	Неселективные β -адреноблокаторы при сахарном диабете с частыми эпизодами гипогликемии (риск маскирования симптомов гипогликемии).
4.	Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы (например, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифло- зин, эртуглифлозин) при симптоматической гипотензии (риск обострения гипотензии).
5.	Системные эстрогены при наличии в анамнезе рака молочной железы (повышение риска рецидива).
6.	Системные эстрогены при наличии в анамнезе венозной тромбоэмболии (повышение риска рецидива).
7.	Менопаузальная гормональная терапия (эстроген + прогестин) при наличии в анамнезе стенозирующего атероскле- роза коронарных артерий, заболевания периферических артерий или цереброваскулярной болезни (повышение риска острого артериального тромбоза).
8.	Системные эстрогены без прогестагенов у пациенток с интактной маткой (риск развития рака эндометрия).
9.	Левотироксин при субклиническом гипотиреозе, т.е. концентрация свободного тироксина в крови в пределах нор- мы, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови до <10 мЕд/л (отсутствие доказательств пользы, риск развития ятрогенного тиреотоксикоза).



Таблица 1. STOPP-критерии для выявления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам: версия 3 [3]

10. Аналоги вазопрессина (например, десмопрессин, вазопрессин) при недержании мочи или учащённом мочеиспускании (риск симптоматической гипонатриемии).

Раздел К: Классы препаратов, предсказуемо повышающих риск падений у предрасположенных пожилых людей

1. Бензодиазепины у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать снижение сенсорной функции, нарушение равновесия).

2. Антипсихотические препараты у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать паркинсонизм).

3. Сосудорасширяющие лекарственные препараты при наличии стойкой постуральной гипотензии (снижение систолического АД на >20 мм рт. ст. или диастолического АД на >10 мм рт. ст. (риск обмороков, падений).

4. Снотворные препараты третьего поколения, Z-препараты, т.е. зопиклон, золпидем, залеплон, у пациентов с повторяющимися падениями (длительный седативный эффект в дневное время, атаксия).

5. Противозипептические препараты у пациентов с повторяющимися падениями (возможно ухудшение сенсорной функции, неблагоприятное влияние на функцию мозжечка).

6. Антигистаминные препараты 1-го поколения у пациентов с повторяющимися падениями (возможно ухудшение сенсорной функции).

7. Опиоиды у пациентов с повторяющимися падениями (возможно ухудшение сенсорной функции).

8. Антидепрессанты у пациентов с повторяющимися падениями (возможно ухудшение сенсорной функции).

9. α -адреноблокаторы в качестве антигипертензивных препаратов у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать ортостатическую гипотензию).

10. α -адреноблокаторы при нарушении оттока мочи из мочевого пузыря, обусловленного гиперплазией предстательной железы, за исключением силодозина, у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать ортостатическую гипотензию).

11. Антигипертензивные средства центрального действия (могут ухудшать восприимчивость органов чувств и вызвать ортостатическую гипотензию).

12. Антимускариновые препараты при лечении гиперактивного мочевого пузыря или ургентного недержания мочи (могут ухудшать восприимчивость органов чувств).

Раздел Л: Обезболивающие препараты

1. Применение сильнодействующих опиоидов для приёма внутрь или трансдермального введения (морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, диаморфин, метадон, трамадол, петидин, пентазоцин) в качестве терапии 1-ой линии при лечении слабой боли (следует соблюдать алгоритм лечения боли «лестница обезболивания», предложенный ВОЗ и назначать в качестве терапии 1-ой линии парацетамол или нестероидные противовоспалительные препараты).

2. Ежедневное регулярное применение опиоидов (в отличие от применения по мере необходимости) без сопутствующих слабительных (риск тяжёлого запора).

3. Опиоиды длительного действия без опиоидов короткого действия при приступах боли средней или тяжёлой степени (риск сохранения сильной боли).

4. Местное применение пластыря с лидокаином (лигнокаином) для лечения боли при хроническом остеоартрите (отсутствие доказательств эффективности).

5. Габапентиноиды (например, габапентин, прегабалин) при ненейропатической боли (отсутствие доказательств эффективности).

6. Парацетамол в дозах >3 г/24 часа у пациентов с неудовлетворительным нутритивным статусом, т.е. с индексом массы тела <18 или хроническими заболеваниями печени (риск гепатотоксичности).

Раздел М: Антимускариновая/антихолинергическая лекарственная нагрузка

1. Одновременное применение двух или более препаратов с антимускариновыми/антихолинергическими свойствами (например, спазмолитики мочевого пузыря, спазмолитики кишечника, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты 1-го поколения, антипсихотические препараты) (риск увеличения антимускариновой/антихолинергической токсичности).

Таблица 2. START–критерии для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения: версия 3 [3]

START–критерии. Лекарственные препараты, целесообразность назначения которых пациентам в возрасте 65 лет и старше следует рассмотреть

Если пожилой пациент не находится в тяжёлом клиническом состоянии, требующем в большей степени паллиативной фармакотерапии, следует рассмотреть целесообразность назначения следующих лекарственных препаратов, если их предшествующее неназначение не было оправдано клиническими причинами (наличие противопоказаний). Предполагается, что до назначения препарата пожилому пациенту врач проанализировал все возможные противопоказания к применению.

Раздел А: Показанные лекарственные препараты

1. При наличии явных показаний и отсутствии явных противопоказаний к применению, а также при целесообразности назначения препарата в определённой клинической ситуации следует начать лечение в соответствии с утверждёнными рекомендациями в отношении дозы и продолжительности применения.

Раздел В: Сердечно–сосудистая система

1. Антигипертензивная терапия при систолическом АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД >90 мм рт. ст., у пациентов с диагностированной старческой астенией средней или тяжёлой степени, пороговыми значениями для начала антигипертензивной терапии являются систолическое АД 150 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 90 мм рт. ст.
2. Терапия статинами при наличии в анамнезе подтверждённого лабораторно-инструментальными методами заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов, за исключением пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни или диагностированной старческой астенией средней или тяжёлой степени.
3. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца.
4. β-адреноблокатор при ишемической болезни сердца с клиническими проявлениями.
5. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.
6. Кардиоселективный β-адреноблокатор (бисопролол, небиволол, метопролол или карведилол) при стабильной хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.
7. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон, эплеренон) при сердечной недостаточности без нарушения функции почек тяжёлой степени, т.е. при рСКФ >30 мл/мин/м².
8. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (например, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) при симптоматической сердечной недостаточности с низкой/сохранённой фракцией выброса, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета.
9. Сакубитрил/валсартан при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина в оптимальной дозе (сакубитрил/валсартан вместо ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина).
10. β-адреноблокатор при хронической фибрилляции предсердий с неконтролируемым сердечным ритмом.
11. Препараты железа для внутривенного введения при симптоматической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и дефицитом железа.

Раздел С: Система свертывания крови

1. Антагонисты витамина К или прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при наличии хронической или пароксизмальной фибрилляции предсердий.
2. Антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел, или прасугрел, или тикагрелор) при наличии в анамнезе подтверждённого лабораторно-инструментальными методами заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов.

Раздел D: Центральная нервная система

1. Леводопа или агонист дофамина при идиопатической болезни Паркинсона с функциональными нарушениями и, как следствие, зависимостью от посторонней помощи.
2. Не-трициклический антидепрессант при наличии симптомов большого депрессивного расстройства.



Таблица 2. START-критерии для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения: версия 3 [Э]

3. Ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин) при деменции лёгкой или средней степени в результате болезни Альцгеймера.
4. Ривастигмин при деменции с тельцами Леви или деменции в результате болезни Альцгеймера.
5. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (либо ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или прегабалин в случае наличия противопоказаний к применению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) при стойкой тяжёлой тревоге, препятствующей независимому функционированию и снижающей качество жизни.
6. Агонисты дофамина (ропинирол или прамипексол или ротиготин) при синдроме беспокойных ног после исключения дефицита железа и тяжёлой хронической болезни почек (рСКФ <30 мл/мин/м²).
7. Пропранолол при эссенциальном треморе с функциональными нарушениями, приведшими к инвалидизации.

Раздел Е: Мочевыделительная система

1. Добавки с 1- α -гидроксиколекальциферолом или кальцитриолом при лечении тяжёлой хронической болезни почек (рСКФ <30 мл/мин/м²) с гипокальциемией (концентрация кальция в сыворотке крови с поправкой на альбумин <2,10 ммоль/л) и ассоциированным вторичным гиперпаратиреозом.
2. Фосфат-связывающий препарат при лечении тяжёлой хронической болезни почек (рСКФ <30 мл/мин/м²) со стабильной концентрацией фосфатов в сыворотке крови >1,76 ммоль/л (5,5 мг/дл), несмотря на соблюдение почечной диеты.
3. Аналоги эритропоэтина при тяжёлой хронической болезни почек (рСКФ <30 мл/мин/м²) с симптоматической анемией, не связанной с дефицитом любого из витаминов и минералов, необходимых для нормального эритропоэза, или железа до достижения концентрации гемоглобина в крови от 10,0 до 12,0 г/дл.
4. Блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической болезни почек с протеинурией (экскреция альбумина с мочой >300 мг/24 часа).

Раздел F: Желудочно-кишечный тракт

1. Ингибиторы протонной помпы при наличии тяжёлой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или пептической стриктуры пищевода, требующей дилатации.
2. Ингибиторы протонной помпы при применении ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе у пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь или рефлюксный эзофагит.
3. Ингибиторы протонной помпы при кратковременном (<2 недель) или длительном (>2 недель) применении нестероидных противовоспалительных препаратов.
4. Волокнодержавшие добавки (например, отруби, исфагула, метилцеллюлоза, стеркулия) при дивертикулёзе с запорами в анамнезе.
5. Осмотическое слабительное средство (например, лактулоза, макрогол, сорбитол) при хронических стойких идиопатических или вторичных доброкачественных запорах.
6. Пробиотики совместно с антибиотиками у пациентов, не имеющих иммунодефицита или тяжёлого истощения для профилактики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи.
7. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* при НР-ассоциированной острой язвенной болезни.

Раздел G: Дыхательная система

1. Длительнодействующие антихолинергетики (например, тиотропия бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид) или длительнодействующие β_2 -агонисты (например, бамбутерол, формотерол, индакатерол, олодатерол, салметерол) при лечении хронической обструктивной болезни лёгких с клиническими проявлениями степени 1 или 2 согласно классификации GOLD и хронической бронхиальной астмы.
2. Регулярные (ежедневные) ингаляции глюкокортикостероида (например, беклометазон, будесонид, циклесонид, флутиказон, мометазон) для лечения лёгкой или среднетяжёлой бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни лёгких степени 3 или 4 согласно классификации GOLD при ОФВ₁ <50% от должного значения и многократных рецидивах, требующих лечения глюкокортикостероидами для приёма внутрь.

Таблица 2. START–критерии для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения: версия 3 [3]

3.	Домашняя постоянная кислородотерапия при документированной хронической гипоксемии (т.е. $pO_2 < 8,0$ кПа или 60 мм рт. ст. или $SaO_2 < 89\%$).
Раздел Н: Костно–мышечная система	
1.	Болезнь-модифицирующий антиревматический препарат при хроническом, активном и инвалидизирующем ревматоидном артрите.
2.	Бисфосфонаты, витамин D и кальций у пациентов, получающих длительную терапию системными глюкокортикостероидами для профилактики глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза.
3.	Витамин D у пациентов с остеопорозом и/или ранее перенесённым патологическим переломом (-ами) и/или T-критерием минеральной плотности кости ниже $-2,5$ в одной или нескольких областях.
4.	Антирезорбтивная или анаболическая терапия (например, бисфосфонаты, терипаратид, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, подтверждённым лабораторно-инструментальными методами (T-критерий минеральной плотности кости ниже $-2,5$ в одной или нескольких областях), или патологическим переломом (-ами) в анамнезе при отсутствии фармакологических или клинического противопоказаний, таких как ожидаемая продолжительность жизни около года.
5.	Добавки с витамином D пожилым людям с подтверждённым дефицитом 25-гидроксиколекальциферола (< 20 мкг/л, < 50 нмоль/л), привязанным к дому или страдающим рецидивирующими падениями или имеющими остеопению (T-критерий минеральной плотности кости в диапазоне от $-1,0$ до $-2,5$ в одной или нескольких областях).
6.	Антирезорбтивная терапия при отмене деносумаба [после проведения не менее двух инъекций] (рикошетное повышение уровня маркеров метаболизма костной ткани, снижение индекса массы тела и повышение риска перелома позвоночника после отмены деносумаба).
7.	Антирезорбтивная терапия после отмены терипаратида/абалопаратида у пациентов с остеопорозом.
8.	Ингибиторы ксантиноксидазы (например, аллопуринол, фебуксостат) при наличии в анамнезе повторяющихся эпизодов подагры.
9.	Фолиевая кислота у пациентов, получающих метотрексат.
Раздел I: Мочеполовая система	
1.	Селективный блокатор α_1 -адренорецепторов (например, тамсулозин, силодозин) при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при отсутствии необходимости в простатэктомии или в случае нецелесообразности/небезопасности простатэктомии
1.	Ингибитор 5- α -редуктазы (например, финастерид, дутастерид) при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при отсутствии необходимости в простатэктомии или в случае нецелесообразности/небезопасности проведения простатэктомии.
2.	Топический вагинальный эстроген или вагинальный пессарий с эстрогеном при наличии симптомного атрофического вагинита.
3.	Топический вагинальный эстроген или вагинальный пессарий с эстрогеном у женщин при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей.
4.	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (например, аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил) при лечении стойкой эректильной дисфункции, вызывающей стресс.
Раздел J. Эндокринная система	
1.	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина (в случае непереносимости ингибитора ангиотензинпревращающего фермента) у пациентов с сахарным диабетом и признаками поражения почек, т.е. с протеинурией или микроальбуминурией при анализе мочи с помощью тест-полоски (> 30 мг/24 час) при отсутствии признаков тяжёлой хронической болезни почек ($pСКФ < 30$ мл/мин/м ²).
Раздел К: Обезболивающие препараты	
1.	Сильнодействующие опиоиды при умеренной или сильной боли, когда парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты или слабые опиоиды не соответствуют интенсивности боли или неэффективны.



Таблица 2. START-критерии для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения: версия 3 [3]

2. Слабительные средства у пациентов, получающих опиоиды регулярно (т.е. не «по мере необходимости»).
3. Местное применение пластыря с 5% лидокаином (лигнокаином) для лечения локализованной нейропатической боли, например при постгерпетической невралгии.

Раздел L: Вакцины

1. Ежегодная вакцинация противогриппозной вакциной для сезонной профилактики гриппа.
2. Вакцинация против пневмококковой инфекции, по крайней мере однократно в соответствии с национальными рекомендациями.
3. Вакцинация против ветряной оспы в соответствии с национальными рекомендациями.
4. Вакцинация против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом тяжёлого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), в соответствии с национальными рекомендациями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирилочев Олег Олегович — д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: klinfarm_agma@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8788-8510>

РИНЦ Author ID: 819180

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

e-mail: dimasychev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ AuthorID: 562856

Литература/References

1. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for poten-

ABOUT THE AUTHORS

Oleg O. Kirilochev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: klinfarm_agma@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8788-8510>

RSCI Author ID: 819180

Dmitry A. Sychev — Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

e-mail: dimasychev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI AuthorID: 562856

tially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023 Jul;71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372.

2. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging*. 2023 May;40(5):417-426. doi: 10.1007/s40266-023-01024-6.
3. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023 Aug;14(4):625-632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.
4. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72-83. doi: 10.5414/cpp46072.
5. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Age Ageing*. 2018 May 1;47(3):489.
6. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):76-81. [Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, Ilyina ES. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2016;25(1):76-81 (In Russ.)].
7. Конова О.Д., Клейменова Е.Б., Нигматкулова М.Д. и др. Анализ актуальности списка потенциально нерекомендованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии). *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(2):80-84. doi: 10.32756/0869-5490-2023-2-80-84 [Konova O, Kleymenova E, Nigmatkulova M, et al. Relevance of STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):80-84 (In Russ.)].

К истории Ярославской ревматологии (посвящается 100-летию со дня рождения академика В. А. Насоновой)

Шилкина Н. П. , Баранов А. А. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Статья посвящена 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой и её огромному вкладу в становление и развитие ярославской ревматологической школы. Обсуждены основные клинические аспекты научных изысканий ярославских ревматологов, которые заложили прочный фундамент научных исследований в этой области медицины, и за почти 80-летнюю историю существования медицинского вуза обеспечили подготовку высококвалифицированных специалистов.

Ключевые слова: ревматология; внутренние болезни; история ревматологии; системные васкулиты

Для цитирования: Шилкина Н. П., Баранов А. А. К истории Ярославской ревматологии (посвящается 100-летию со дня рождения академика В. А. Насоновой). *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):67–73. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0034>

Поступила: 24.10.2023. **В доработанном виде:** 07.11.2023. **Принята к печати:** 25.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

On the history of Yaroslavl rheumatology (dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician V.A. Nasonova)

Natalia P. Shilkina , Andrey A. Baranov 

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The article is devoted to the 100th anniversary of the birth of Academician V.A. Nasonova and her huge contribution to the formation and development of the Yaroslavl rheumatology school. The main clinical aspects of the scientific research of Yaroslavl rheumatologists were discussed, which laid a solid foundation for scientific research in this field of medicine, and over the almost 80-year history of the medical university provided training of highly qualified specialists.

Keywords: rheumatology; internal diseases; history of rheumatology; systemic vasculitis

For citation: Shilkina NP, Baranov AA. On the history of Yaroslavl rheumatology (dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician V.A. Nasonova). *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):67–73. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0034>

Received: 24.10.2023. **Revision received:** 07.11.2023. **Accepted:** 25.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

В течение второй половины XX века и начала XXI века терапевтические клиники Ярославского государственного медицинского института, а затем Ярославской государственной медицинской академии, занимаются разработкой клиники, патогенеза, диагностики и лечения ревматических заболеваний. Все эти годы работа проводилась в тесной связи с ведущим учреждением России в области ревматологии — Институтом ревматологии РАН.

Ярославский медицинский институт был создан в 1944 году на базе эвакуированного во время Вели-

кой отечественной войны Минского медицинского института.

Основателем ревматологического направления является профессор Мирон Эммануилович Василевский (1895–1974 гг.), который изучал клинико-эпидемиологические аспекты ревматизма, а также патогенетические особенности, течение и лечение ревматоидного артрита.

За 30-летний период плодотворной педагогической, научной и врачебной деятельности (1944–1974 гг.) М.Э. Василевский подготовил 4 доктора

наук и 9 кандидатов наук по различным разделам внутренней медицины, включая 4 работы, посвящённые проблемам ревматологии.

Его ученики — профессор Е.Н. Дормидонтов, профессор Г.С. Козлов впоследствии возглавили кафедры терапии. На этой же кафедре начинал свой профессиональный путь и профессор В.Я. Бобылев. В 60-е годы произошло разделение научных интересов между различными исследователями, которые были в целом объединены под эгидой ревматологии. Ученики профессора М.Э. Василевского профессор Е.Н. Дормидонтов и профессор Г.С. Козлов продолжили изучение проблем ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, патогенетических аспектов ревматических заболеваний.

В отдельное направление выделилась проблема диффузных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитов. Это направление возглавили профессор Ярыгин Никита Еремеевич и профессор Курмаева Мария Емельяновна.

Учёный, врач, педагог Никита Еремеевич Ярыгин (1917-2004 гг.) с 1952 по 1989 год (на протяжении 37 лет) заведовал кафедрой патологической анатомии Ярославского медицинского института, а с 1955 по 1968 год был также его ректором. На долю Н.Е. Ярыгина выпали все испытания XX века, связанные с революцией, гражданской войной, коллективизацией, Великой Отечественной войной. Его судьба — это путь поколения, дата рождения которого — 1917 год — совпала с изменением судьбы России. В 1941 году закончил с отличием Ташкентский медицинский институт. В трудные военные и послевоенные годы вместо рекомендованной аспирантуры он поехал работать «земским врачом» в районный центр Бухарской области Узбекской ССР. В 1948 году был направлен в докторантуру на кафедру патологической анатомии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, а после защиты докторской диссертации в 1952 году приехал работать в Ярославль.

Н.Е. Ярыгин является основоположником учения о патоморфозе васкулитов в нашей стране. В 1964 году была выпущена монография «Гранулематоз Вегенера» (в соавторстве с Р.Н. Потехиной и Т.М. Голиковой), в 1970 году — монография «Узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, сочетанные формы системных васкулитов» (в соавторстве с К.А. Горнак), в 1980 году — монография «Системные аллергические васкулиты» (в соавторстве с В.А. Насоновой и Р.Н. Потехиной).

В 1975 году Н.Е. Ярыгин предложил классификацию аллергических васкулитов. В монографиях и других публикациях представлена клинико-анатомическая характеристика 10 нозологических форм системных васкулитов, приводятся сведения, касающиеся их этиологии и патогенеза, даются

рекомендации по подходам к корригирующей терапии, проведена расшифровка клинических, патологоанатомических, иммунологических и иммуноморфологических проявлений патоморфоза этих заболеваний.

Н.Е. Ярыгин изучал также патоморфоз ревматизма, патогенез и морфологические изменения при ревматоидном артрите, патоморфологические изменения ЛОР-органов.

Ему же принадлежит классификация морфологических изменений микрососудов системы гемомикроциркуляции, включающая физиологические, патологические и адаптационные преобразования сосудистых терминалей при различных заболеваниях, включая ревматические.

Под руководством Никиты Еремеевича Ярыгина выполнено 8 докторских и 32 кандидатских диссертаций, в том числе по проблемам ревматологии 3 докторские (Р.Н. Потехина, Н.П. Шилкина, Б.Н. Фризен) и 4 кандидатских диссертаций (А.И. Лукина, В.А. Крайкин, Н.Н. Нуштаева, М.А. Лилеева).

За заслуги в области медицинской науки и многолетнюю плодотворную педагогическую и общественную деятельность он награждён орденами Ленина и «Знак Почета», медалями. Ему присвоено Почётное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». К 90-летию со дня рождения Н.Е. Ярыгина кафедре патологической анатомии Ярославской государственной медицинской академии присвоено его имя.

Исключительно честный в науке, фантастически трудоспособный и талантливый учёный Н.Е. Ярыгин до настоящего времени служит примером бескорыстного служения её величеству — Науке. Его дело продолжил его ученик — профессор К.И. Панченко.

Клинические аспекты ревматических заболеваний вместе с Н.Е. Ярыгиным активно изучала профессор Мария Емельяновна Курмаева (1904-1985 гг.). С 1959 года М.Е. Курмаева жила и работала в городе Ярославле, возглавляя до 1975 года кафедру факультетской терапии Ярославского медицинского института, а затем работая научным консультантом этой же кафедры. С её именем связано становление и развитие ревматологии в Ярославле и Ярославской области. М.Е. Курмаева заложила прочный фундамент научных исследований в этой области медицины и обеспечила подготовку высококвалифицированных кадров-ревматологов, ставших докторами наук и профессорами.

Под её руководством по ревматологии защищены 3 докторские (В.Я. Бобылев, Р.Н. Потехина, В.А. Белов) и 17 кандидатских диссертаций. М.Е. Курмаева, обладая большим организаторским талантом, способствовала развитию ревматологи-



ческой службы в Ярославской области. По её инициативе в 1961 году был организован областной антиревматический комитет, который в 1964 году был реорганизован в областную антиревматическую секцию, председателем которой она являлась до 1978 года, одновременно возглавляя проблемную подкомиссию «Ревматизм и болезни суставов» в Ярославском медицинском институте.

М.Е. Курмаева избиралась членом правления Всесоюзного научного общества ревматологов, заместителем председателя проблемной комиссии «Ревматизм и болезни суставов» Минздрава РСФСР, членом правления Всесоюзного научного общества терапевтов, членом правления Всероссийского научного общества фтизиатров, с 1963 года по 1978 год являлась председателем Ярославской областной секции ревматологов. М.Е. Курмаева награждена орденом Трудового Красного Знамени, юбилейной медалью «За доблестный труд» и другими медалями.

Главное место в научной деятельности М.Е. Курмаевой занимало изучение различных ревматических заболеваний, особенно ревматизма, ревматоидного артрита, миокардита Абрамова-Фидлера.

Именно М.Е. Курмаева предложила доценту Р.Н. Потехиной взять в качестве темы докторской диссертации проблему васкулитов, что было одобрено академиком АМН СССР Е.М. Тареевым и профессором В.А. Насоновой.

Р.Н. Потехина (1922-1981 гг.) родилась в крестьянской семье в Костромской области. В 1940 году Раиса Николаевна начала учёбу в Ленинградском медицинском институте. Во время блокады Ленинграда работала медицинской сестрой в эвакуогоспитале. Вывезенная по «дороге жизни» она продолжила учёбу в Пермском, а затем в Ярославском медицинском институте и была студенткой первого

выпуска нашего института. С этих пор вся творческая и врачебная деятельность Раисы Николаевны связаны с Ярославским медицинским институтом, где она с 1970 до 1981 года прошла путь от ординатора до заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Раиса Николаевна Потехина начала заниматься малоисследованными заболеваниями соединительной ткани и системными заболеваниями сосудов, изучая критерии диагностики, морфологические изменения, принципы базисной и поддерживающей терапии ревматических заболеваний. Она впервые поставила в Ярославле диагноз: «Системная красная волчанка».

В 1972 году Р.Н. Потехина защищает в Донецке докторскую диссертацию на тему: «Материалы к клинике и диагностике узелкового периартериита, гранулематоза Вегенера и облитерирующего тромбангиита» под руководством профессоров М.Е. Курмаевой и Н.Е. Ярыгина. Р.Н. Потехина опубликовала более 70 научных работ, посвящённых вопросам патогенетической терапии ревматических заболеваний с учётом иммунных механизмов развития, изучению нарушений микроциркуляторного русла и гемостаза, разработке и апробации схем лекарственной терапии с использованием глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, дезагрегантов, антикоагулянтов и других препаратов, корректирующих основные патогенетические нарушения. Под руководством Р.Н. Потехиной защищены 1 докторская диссертация по патогенетической терапии системных васкулитов (Н.П. Шилкина) и 3 кандидатских диссертации, посвящённые клиническим и экспериментальным аспектам микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях (А.С. Полтырев, В.И. Алексеев, О.М. Демидова).



Ярыгин
Никита Еремеевич
(1917-2004 гг.)



Курмаева
Мария Емельяновна
(1904-1985 гг.)



Потехина
Раиса Николаевна
(1922-1981 гг.)



Р.Н. Потехина, получив «благословление» Е.М. Тареева, всегда была в тесных научных и личных дружеских отношениях с академиком В.А. Насоновой и сотрудниками института ревматологии. Ученики Раисы Николаевны продолжали традиции тесного научного сотрудничества с учениками академика Е.М. Тареева — академиком Н.А. Мухиным, профессором Е.Н. Семенковой и с сотрудниками Института ревматологии РАМН.

Системные ревматические заболевания богаты неврологической симптоматикой с вовлечением как центральной, так и периферической нервной системы. Специальное исследование касается цереброваскулитов. Изучение неврологических аспектов ревматологии проводились совместно с кафедрой неврологии Ярославской государственной медицинской академии. Основоположником нейроревматологии в Ярославле является профессор Зинаида Сергеевна Манелис, которая заведовала кафедрой неврологии Ярославского государственного медицинского института с 1977 по 1996 год. Заслуженный деятель науки РФ З.С. Манелис подготовила 4 докторов наук 11 кандидатов наук. Докторская диссертация её ученика и преемника по кафедре Н.Н. Спирина посвящена вопросам нейроревматологии.

Продолжение научных исследований профессора Р.Н. Потехиной на кафедре пропедевтики внутренних болезней осуществлялось под руководством профессора Н.П. Шилкиной и касалось вопросов патогенеза, клинико-морфологических изменений при системных ревматических заболеваниях, функциональных методов исследования, неврологических аспектов ревматических заболеваний и подходов к корригирующей патогенетической терапии. Под руководством профессора Н.П. Шилкиной по ревматологии выполнено 9 докторских и 37 кандидатских диссертаций.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патологической анатомии, кафедра микробиологии с курсом иммунологии и аллергологии, кафедра нервных болезней и другие кафедры Ярославской государственной медицинской академии продолжают научную тематику своих учителей — профессоров Н.Е. Ярыгина и Р.Н. Потехиной по проблеме: «Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты». По данной тематике защищены 10 докторских (Н.П. Шилкина, А.С. Полтырев, Н.Н. Спириц, О.А. Назарова, А.В. Аршинов, А.А. Баранов, А.Г. Бородин, Н.В. Пизова, И.В. Дряженкова, Н.В. Романова) и 46 кандидатских диссертаций.

Все работы проходили апробацию в институте ревматологии, соискатели всегда получали поддержку, строгие, но справедливые замечания, дружеские советы. Академик В.А. Насонова лич-

но курировала научные исследования ярославских ревматологов. Значительную помощь ярославцы получали от заместителя директора института по научной работе — профессора А.И. Сперанского, руководителей отделов Института ревматологии РАМН — профессоров: Л.И. Беневоленской, З.С. Алекберовой, Н.Г. Гусевой, Р.М. Балабановой, а также руководителя оргметодотдела О.М. Фолмеевой. Память в наших сердцах оставила и профессор Э.Р. Агабабова, руководитель отдела и председатель Диссертационного Совета Института ревматологии РАМН. Проф. Н.П. Шилкина и проф. Н.И. Коршунов защищали докторские диссертации в Институте ревматологии РАМН.

В 1980 году в Ярославском медицинском институте был открыт Диссертационный Совет по защите кандидатских, а в 1990 году и докторских диссертаций по специальности 14.00.39 — ревматология, который функционировал до 2014 года.

Многолетние научные и дружеские отношения связывали ярославских ревматологов и с академиком Е.Л. Насоновым. Под его руководством в Ярославле создана городская, а затем областная иммунологическая лаборатория, которую возглавляет профессор А.А. Баранов, главный ревматолог Ярославской области.

В Ярославле проведены 14 конференций по проблеме: «Ревматические заболевания», где обсуждались различные аспекты системных васкулитов, опубликованы 11 монографий по данной проблеме.

До настоящего времени научные исследования касаются вопросов патогенеза, клинико-морфологических изменений при системных васкулитах, функциональных методов исследования, неврологических аспектов ревматических заболеваний.

Проводилось изучение маркеров поражения сосудистой стенки и активности процесса, состояния функциональной активности нейтрофилов, а также цитохимические исследования, исследование системы гемостаза, реологические методы, биохимические исследования, радиоиммунные методы, исследование системы микроциркуляции, морфологические, электронномикроскопические методы, инструментальные методы исследования сосудов, неврологические методы, использование экспериментальной модели васкулита на новозеландских мышцах NZB, NZW и NZB/NZW-F1.

Под руководством профессора В.А. Романова в обследовании больных внедрены методы исследования иммунной системы и микробиологические методы. Ярославские учёные участвовали в обсуждении классификации системных васкулитов, предложены этапы диагностического поиска при системных васкулитах.

Создан автоматизированный банк данных на IBM PC/AT (СУБД «FOX PRO») на основе стандартизи-



ванной карты обследования, что позволило провести корреляционный, дискриминантный, кластерный и факторный анализ для отбора признаков, коррелирующих с активностью процесса при системных васкулитах. Для каждой группы разработаны дефиниции с использованием словаря ревматологических терминов Американской Коллегии ревматологов. Проведено комплексное исследование системы гемостаза при ревматических заболеваниях.

Изучены васкулитные синдромы при ревматических заболеваниях с характеристикой состояния микроциркуляторного русла, что является приоритетным направлением исследований и продолжением идей профессора Н.Е. Ярыгина.

Признанием роли Ярославских ревматологов в развитии отечественной нейроревматологии является проведение в Ярославле в январе 2004 года Российской конференции, посвящённой поражениям нервной системы при ревматических заболеваниях, в которой участвовали ведущие ревматологи и неврологи России.

Специальное направление касается принципов патогенетической терапии с использованием методов интенсивной терапии. Проводится быстрое подавление иммунного ответа в дебюте заболевания — индукция ремиссии и длительная поддерживающая терапия.

Подробно результаты исследований ярославских ревматологов изложены в публикациях, выступлениях на съездах и конференциях, 14 из которых проведены в Ярославле.

Васкулитные синдромы характеризуются генерализованной патологией микрососудов с поражением дренажно-депонирующего звена — посткапилляров и венул. Системные васкулиты богаты

неврологической симптоматикой с вовлечением как центральной, так и периферической нервной системы. Специальное исследование касается цереброваскулитов.

Системные васкулиты можно рассматривать как мультидисциплинарную проблему, ибо в процесс нередко вовлекается орган зрения, ЛОР-органы, имеются разнообразные кожные проявления, поражения полости рта.

Специальное направление в изучении проблемы васкулитов касается принципов патогенетической терапии с использованием методов интенсивной терапии. Проводится быстрое подавление иммунного ответа в дебюте заболевания — индукция ремиссии и длительная поддерживающая терапия.

Можно гордиться, что мы можем назвать своими учителями профессоров Н.Е. Ярыгина, М.Е. Курмаеву, Р.Н. Потехину. Мы, их ученики, передаём эстафету нашим ученикам, и дай им, Бог, сил и возможностей продолжить наше общее дело.

В течение длительного времени Институт ревматологии РАН осуществляет координацию, комплексование и руководство научными исследованиями и внедрению их в практику, что позволило отечественной ревматологии занять достойное место в мире. Глубокое уважение и благодарность вызывает многолетняя деятельность Директора института академика В.А. Насоновой, что было наглядно продемонстрировано ревматологами нашей страны, а также представителями ближнего и дальнего зарубежья.

Ярославские ревматологи прошли с институтом ревматологии путь от «Петровки» до «Каширки» и будем надеяться, что наши ученики продолжат эти традиции.

Памяти академика В.А. Насоновой (к 100-летию со дня рождения)

*О, память сердца! Ты сильнее
Рассудка памяти печальной...
К.Н. Батюшков, 1815 г.*

Шёл 1971 год. 1-й Всесоюзный съезд ревматологов проходил в Москве в здании МХАТа. Приветствовал делегатов академик А.И. Нестеров, а председателем пленарного заседания была профессор Валентина Александровна Насонова, чьи работы были уже широко известны, но лично я увидела Валентину Александровну впервые. Вспомнив известный портрет Индиры Ганди, мне сразу показалось, что у них имеется много общего: достоинство, статья, мудрость, красота. С этого времени мой жизненный путь в науке был всегда связан с Валентиной Александровной. Мои учителя — профессор Р.Н. Потехина и профессор Н.Е. Ярыгин были её личными друзьями, так что нас, молодых препо-

давателей, часто использовали для участия в эпидемиологических исследованиях, научной работе, в организации симпозиумов и конференций.

С 1980 года после выхода в свет известной монографии Н.Е. Ярыгина, В.А. Насоновой и Р.Н. Потехиной «Системные аллергические васкулиты» мы все большим коллективом энтузиастов переключились на эту проблему. В Ярославле, Рыбинске, Ростове, Переславле прошли конференции по критериям диагностики системных васкулитов, патогенезу, экстракорпоральным методам их лечения. Организатором и вдохновителем всех мероприятий была Валентина Александровна. Споры были жаркими, дискуссии бескомпромиссными, обиды до слёз, ра-



дость ... тоже до слёз, а в перерывах — лыжи или бассейн, вечером — танцы, баня или художественная самодеятельность, участниками которой были будущие профессора и академики. На симпозиуме в Ростове торжественный ужин состоялся в Красной палате, где «верные пажы» Валентины Александровны: профессора А.И. Сперанский, А.Б. Зборовский, Е.Н. Дормидонтов, Л.Т. Пяй, В.Г. Цитланадзе, А.А. Матулис, Г.П. Матвейков, Ю.А. Горяев, предложили короновать Валентину Александровну как царицу ревматологии.

До настоящего времени храню её письмо от 13.09.1994 г., написанное после этого симпозиума. С гордостью цитирую: «*Спасибо Вам за сборник. Мне всё очень понравилось. И прекрасно, что остался такой «след» на будущее. Желаю Вам и Вашему коллективу дальнейших успехов, в том числе и в организации таких прекрасных симпозиумов.*

Не могу не рассказать о «контрабанде». Во время пребывания в Америке Валентину Александровну спросили, что бы она хотела иметь в качестве сувенира. Каково же было удивление коллег-рев-

матологов, когда госпожа Насонова попросила подарить ей мышей. И мыши NZB-NZW для экспериментального воспроизведения аутоиммунного процесса благополучно разместились в элегантной дамской сумочке и получили прописку в виварии Института ревматологии РАМН. С ними познакомилась и наша аспиранты.

Триумфом Валентины Александровны следует считать и организацию X Европейского конгресса ревматологов в Москве в 1983 году, где мы все испытали гордость за нашу державу.

С признательностью вспоминаю приглашения на юбилей Валентины Александровны, эту радость общения всех: учителей, коллег, учеников.

Валентина Александровна объединяла ревматологов всего СССР, что подтверждает список перечисленных выше главных ревматологов бывших союзных республик, искренне переживала, когда распалась Ассоциация ревматологов СССР и, конечно, стояла у истоков создания Ассоциации ревматологов России.

Её всегда привлекала история нашего государства и отечественной науки, в частности судьбы и биографии выдающихся врачей и учёных. Мы с интересом слушали рассказы о Г.М. Данишевском, Д.Д. Плетневе, М.П. Кончаловском. На V Национальном конгрессе терапевтов в Москве в 2010 году Валентина Александровна выступила с докладом, посвящённым 115-летию со дня рождения её учителя — академика Е.М. Тареева. Эти воспоминания потрясли и тронули присутствующих. Весь зал встал и долго аплодировал.

Все, кто общался с Валентиной Александровной, получали частичку её тепла и невольно старались подражать ей. Не хочется употреблять высокопарные слова: кумир, непререкаемый авторитет, врач «от бога». Просто мы знали её, нам была дана радость общения с ней, и Валентина Александровна навсегда останется в нашей «памяти сердца».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Шилкина Н.П. — ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста, написание текста статьи; Баранов А.А. — написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. Shilkina NP — text editing, writing the text of the article; Baranov AA — writing the text of the article. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилкина Наталия Петровна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: shilkin39@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

РИНЦ Author ID: 153881

Баранов Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: bara_aa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

РИНЦ AuthorID: 701166

Литература/References

1. Шилкина Н.П. Роль академика В.А. Насоновой в изучении системных васкулитов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(2):24-26. [Shilkina NP. The role of academician V.A. Nasonova in the study of systemic vasculitis. *Angiology and vascular surgery*. 2014;20 (2):24-26. (In Russ)].
2. Шилкина Н.П., Панченко К.И. Клинико-морфологическая характеристика системных васкулитов: вклад профессора Н.Е. Ярыгина в решение проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):48-52. [Shilkina NP, Panchenko KI. Clinical and morphological characteristics of systemic vasculitis: Professor N.E. Yarygin's contribution to solving the problem. *Angiology and vascular surgery*. 2016;22 (3): 48-52. (In Russ)].
3. Шилкина Н.П., Панченко К.И. Этапы большого пути (к 60-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию проф. Н.Е. Ярыгина). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (5):675-678. [Shilkina NP, Panchenko KI. The stage of a long journey (to the 60th anniversary of the V.A. Nasonova Research Institute and to the 100th anniversary of Prof. N.E. Yarygin). *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(5):675-678. (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-675-678
4. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Масина И.В. Аутовоспалительные заболевания в практике ревматолога. *Врач*. 2018;56(5):32-36. [Shilkina NP, Dryazhenkova IV, Masina IV. Autoinflammatory diseases in the practice of a rheumatologist. *Doctor*. 2018;56(5):32-36. (In Russ)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-07
5. Шилкина Н.П., Масина И.В., Дряженкова И.В., Виноградов А.А., Юнонин И.Е. Аутовоспаление и аутоиммунитет в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):120-125. [Shilkina NP, Masina IV, Dryazhenkova IV, Vinogradov AA, Yunonin IE. Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):120-125. (In Russ)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200442
6. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е., Четвертакова Ж.Е. Дискуссионные аспекты проблемы системных васкулитов и аутовоспалительных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):314–320. [Shilkina NP, Dryazhenkova IV, Yunonin IE, Chetvertakova ZhE. Debatable aspects of systemic angitis and autoinflammatory diseases. *Clinical medicine*. 2021;99(4):314–320. (In Russ)]. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-314-320>.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia P. Shilkina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shilkin39@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

RSCI Author ID: 153881

Andrey A. Baranov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: bara_aa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

RSCI Author ID: 701166



УДК 615.035.1

Рецензия на монографию Ярового С. К., Хохлова А. Л. «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии»

Колбин А. С. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В ноябре 2023 г. вышла в свет монография «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии» под общей ред. Ярового С. К., Хохлова А. Л. Настоящая монография посвящена практическим вопросам эмпирической терапии наиболее распространённых неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний. В 1-ой главе с позиции клинической фармакологии представлены основные положения противомикробной терапии. Разъясняются общие закономерности назначения и распределения антибактериальных средств, понятия базового и резервного препарата, селекции госпитальных штаммов, природной и приобретённой резистентности. 2-я глава посвящена сравнению антибактериальных препаратов попарно между собой на основании анализа их спектров противомикробной активности, представленных в инструкциях по применению, а также общеизвестных сведениях об их токсичности и сравнительной частоте дисбактериозов. Пары препаратов для сравнения выбирались, исходя из реальной клинической практики. В 3-й главе рассматривается комбинированная (многокомпонентная) антибактериальная терапия. Определены целесообразные и возможные комбинации двух противомикробных средств. Отдельно изложены рекомендации по трёхкомпонентной антибактериальной терапии. 4-я глава целиком посвящена нежелательным схемам противомикробной терапии. Проанализированы варианты с недостаточной эффективностью, неудовлетворительным профилем безопасности, а также не отвечающие эпидемиологическим требованиям. 5-я глава представляет собой развёрнутый ответ на сугубо прикладной вопрос о замене провормикробного средства в трёх формализованных ситуациях: «неэффективен», «небезопасен», «отсутствует».

Книга предназначена для клинических фармакологов, терапевтов, хирургов и других специалистов, слушателей циклов повышения квалификации, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Ключевые слова: антибиотики; антибиотикотерапия; клиническая фармакология; противомикробные средства; фармакотерапия инфекционных заболеваний

Для цитирования: Колбин А.С. Рецензия на монографию Ярового С. К., Хохлова А. Л. «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии». *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):74–76. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0035>

Поступила: 15.10.2023. В доработанном виде: 05.11.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Review of the monograph by Yarovoy S.K., Khokhlov A.L. “Practical issues of rational antibacterial therapy”

Alexey S. Kolbin

First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

In November 2023, the monograph “Practical issues of rational antibacterial therapy” under general ed. Yarovoy SK, Khokhlov AL was published. This monograph is devoted to practical issues of empirical therapy for the most common nonspecific infectious and inflammatory diseases. Chapter 1 presents the main provisions of antimicrobial therapy from the perspective of clinical pharmacology. The general patterns of prescription and distribution of antibacterial agents, the concepts of basic and reserve drugs, selection of hospital strains, natural and acquired resistance are explained. Chapter 2 is devoted to a comparison of antibacterial drugs in pairs with each other based on an analysis of their spectra of antimicrobial activity presented in the instructions for use, as well as well-known information about their toxicity and the comparative frequency of dysbiosis. Pairs of drugs for comparison were selected based on actual clinical practice. Chapter 3 discusses combination (multicomponent) antibacterial therapy. Appropriate and possible combinations of two antimicrobial agents have been identified. Recommendations for three-component antibacterial therapy are presented separately. Chapter 4 is entirely devoted to undesirable antimicrobial regimens. Options with insufficient effectiveness, an unsatisfactory safety profile, and those that do not meet epidemiological requirements were analyzed. Chapter 5 is a detailed answer to a purely applied question about replacing a promicrobial agent in three formalized situations: “ineffective”, “unsafe”, “absent”.

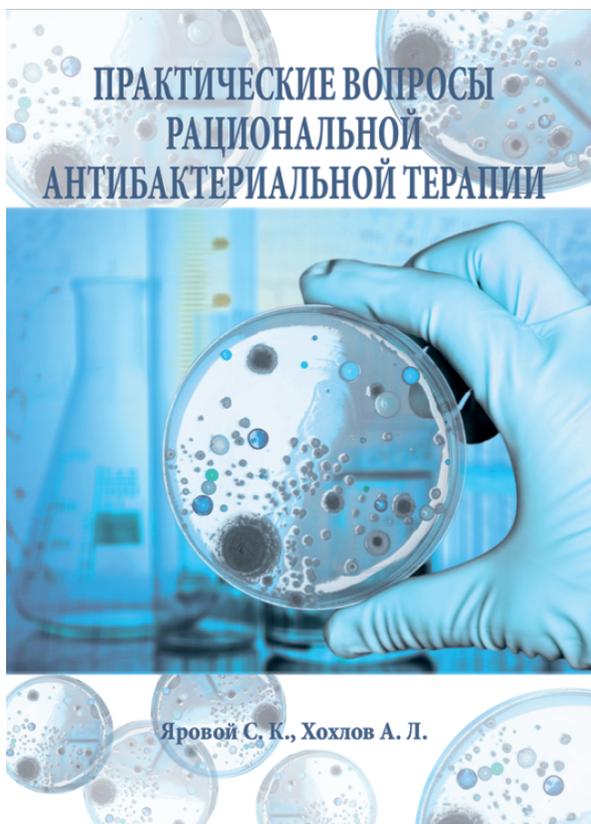
The book is intended for clinical pharmacologists, therapists, surgeons and other specialists, students of advanced training courses, and senior students of medical universities.



Keywords: antibiotics; antibiotic therapy; clinical pharmacology; antimicrobial agents; pharmacotherapy of infectious diseases

For citation: Kolbin AS. Review of the monograph by Yarovoy S.K., Khokhlov A.L. "Practical issues of rational antibacterial therapy". *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):74–76. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0035>

Received: 15.10.2023. **Revision received:** 05.11.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.



Антибактериальные препараты используются в большинстве отраслей клинической медицины. Однако, не смотря на массу регламентирующих документов, назначаются они зачастую хаотично и необоснованно. Это приводит не только к экономическим издержкам, но и прогрессирующему росту числа лекарственноустойчивых возбудителей, что в последнее время стало рассматриваться как угроза национальной безопасности. Однако одними ограничительными мерами (например, запретом на безрецептурную розничную продажу антибиотиков) проблему не решить. Требуется осмысленное назначение препаратов противомикробного ряда, прежде всего, врачами первичного звена.

Представленная монография адресована именно практическому врачу. Она изложена простым языком, без излишней научной дискуссии, отражает основные принципы назначения противомикробных средств. Авторы особо акцентируют внимание, что антибактериальная терапия проводится по одним и тем же законам во всех клинических дисципли-

нах. Могут меняться акценты, могут использоваться другие лекарственные средства, но сам подход к выбору и обоснованию препарата остаётся неизменным.

Авторы максимально, насколько это возможно по контексту, ушли от привязки к конкретной специальности, рассматривая клиническое применение разных препаратов. Хотя ненавязчивый акцент на урологии, хирургии и пульмонологии даёт понимание о специализации авторов. Что, впрочем, отнюдь не уменьшает ценность работы.

Необычным и новым представляется формат сравнения двух препаратов. Каждое сравнение сопровождается комментарием, врач какой специальности и при каких обстоятельствах задавал такой вопрос. Таким образом, все эти сравнения (а рассмотрено 44 пары препаратов) основываются на реальной клинической практике и отвечают требованиям пациентоориентированной медицины. Опираясь на собственный клинический опыт и информацию из литературных источников, авторы сравнивают два противомикробных средства, указывая их преимущества и недостатки не относительно аналогов, как это принято в большинстве изданий по противомикробной терапии, а относительно друг друга. Подробно отражаются преимущества и недостатки с указанием клинических ситуаций, в которых они актуальны. В конце делается краткое резюме, кому какой препарат (из сравниваемых) целесообразно назначить, а также стоит ли вообще такие препараты иметь в клинике.

Интересна глава «Замена антибактериального препарата». Не смотря на условную «ненаучность» названия, в ней консолидирован практический опыт работы клинического фармаколога. А, как справедливо отмечают авторы, отвечать на вопрос «чем адекватно заменить препарат ХХХ» клиническому фармакологу придётся в любом случае, так как это входит в его должностные обязанности. И вопрос этот, как показывает практика, далеко не всегда прост. Особенно в современных условиях ограниченного финансирования клиник и пристального внимания к лекарственной терапии со стороны контролирующих инстанций.

Несомненным преимуществом представленной работы является рассмотрение проблемы коморбидности при проведении противомикробной терапии. Почечная и печёночная недостаточность, сахарный диабет, лекарственная аллергия, имму-

нодефицит предъявляют особые требования к выбору антибактериального средства. Учесть все особенности непросто, особенно, если у пациента имеет место сразу несколько лимитирующих факторов.

Экономическая составляющая антибактериальной терапии нигде открытым текстом не отражается, однако чувствуется, авторы о ней не забывают,

ограничивая применение дорогостоящих антибактериальных средств отдельными ситуациями, где данные препараты безальтернативны. Можно отметить, что разработанные рекомендации экономически доступны и вполне исполнимы любым ЛПУ.

Монография представляют интерес для врачей всех клинических специальностей, а также студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Выходные данные:

Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии / Яровой С. К., Хохлов А. Л. — М.: Издательство ОКИ, 2023. 288 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3951-2

Приобрести книгу в твёрдом переплёте или скачать её в электронном виде можно в ООО «Издательство ОКИ» по адресу: <https://izdat-ok.ru/prakticheskie-voprosy-racionalnoj-antibakterialnoj-terapii>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

id <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

РИНЦ Author ID: 698354

ADDITIONAL INFORMATION**Conflict of interests**

The author declares no conflict of interest.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey S. Kolbin — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

id <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

RSCI Author ID: 698354



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clininvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru



PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY