

МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

НАУЧНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
И РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Александр Леонидович Хохлов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА Александр Чучалин, академик РАН, д. м. н., профессор
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Елена Георгиевна Гребенщикова д. филос. н., профессор; Дмитрий Николаевич Христенко, к. ист. н., доцент
РЕДАКТОРЫ Марина Владимировна Сырова
ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов
ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк, Надежда Тихомирова
ДИЗАЙН Марина Доронина
ВЕРСТКА Игорь Александрович Кобзев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю. А. Александровский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. Ф. Багненко, академик РАН, д. м. н. профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А. А. Баранов, д. б. н., профессор (Красноярск, Россия)
Б. Бирер, профессор (Массачусетс, США)
О. А. Горянов, к. м. н., кандидат богословия, профессор (Петрозаводск, Россия)
Е. И. Гусев, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
С. В. Глаголев, зам. начальника Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции (Москва, Россия)
Н. Диниз, профессор (Парана, Бразилия)
В. Т. Ивашкин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. И. Ильенко, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. Н. Каграманян, д. м. н., руководитель Института лидерства и управления здравоохранением Сеченовского ун-та (Москва, Россия)
Д. А. Кудлай, член-корр. РАН, д. м. н. (Москва, Россия)
В. Г. Кукес, академик РАМН, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
Ф. Кроули, доктор наук, профессор (Бельгия)
В.В. Косенко, к. фарм. н. (Москва, Россия)
Т. Кудайбергенова, д. м. н., доцент (Бишкек, Киргизия)
С.А. Лукьянов, академик РАН, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. Я. Маликов, к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
Л. К. Мошетева, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Мохов, д. ю. н., профессор (Москва, Россия)
В. Мутузвами, профессор (Индия)
Е. Л. Насонов, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
А. В. Павлов, д. м. н., профессор (Ярославль, Россия)
В. И. Петров, академик РАН, профессор (Волгоград, Россия)
Д. В. Ребриков, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Д. А. Рождественский, к. м. н. (Москва, Россия)
Б. К. Романов, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
Н. Сафарли, профессор (Баку, Азербайджан)
Ю. Н. Саямов, к. ист. н., профессор, член Римского клуба (Москва, Россия)
Б. Сарымсакова, д. м. н., профессор (Астана, Казахстан)
Н. Н. Седова, д. филос. н., д. ю. н., профессор (Волгоград, Россия)
А. С. Созинов, д. м. н., профессор (Казань, Россия)
В.Н. Соколыч, к. филос.н., доцент (Минск, Беларусь)
В. И. Стародубов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
П. Д. Тищенко, д. филос. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Ткачук, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Томсен-Кабон, доктор наук (Тулуза, Франция)
Ч. Хайхун, профессор (Пекин, Китай)
Н. В. Чудова (Москва, Россия)
Е. Шимаа, доцент (Египет)
Е. В. Шляхто, академик РАН, д.м.н., профессор Санкт-Петербург, Россия)
О. О. Янушевич, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. В. Дмитриева, д. с. н. (Москва, Россия)
Н. В. Богданова, к. м. н. (Дмитроград, Россия)
Я. В. Власов, д. м. н., профессор (Самара, Россия)
Н. Н. Волченко, д. м. н. (Москва, Россия)
Т. А. Гуськова, член-корр. РАМН, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Д. Дурнев, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Е. В. Жиляев, д. м. н. (Москва, Россия)
О.П. Ковтун, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Екатеринбург, Россия)
А. В. Концевая, д. м. н. (Москва, Россия)
А. В. Короткова, к. м. н. (Москва, Россия)
Е. Г. Лилеева, к. м. н., доцент, (Ярославль, Россия)
А. И. Мартынов, к. м. н. (Москва, Россия)
С. Н. Мосолов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Ю. Л. Мизерницкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Михайлова, к. б. н., (Саратов, Россия)
Ч. С. Павлов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. М. Рошаль, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Семенова, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)
А. В. Теплова, к. ист. н, профессор (Минск, Белоруссия)
Д. Е. Фирсов, доктор культурологии, к. филос. н. (Ярославль, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <https://medet.rsmu.press/>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ <https://medet.rsmu.press/>

СОТРУДНИЧЕСТВО editor@rsmu.press

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 119997

Журнал включен в РИНЦ

Здесь находится открытый архив журнала



DOI выпуска: 10.24075/medet.2022-03

Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия ПИ № ФС77-81021 от 02 июня 2021 г.

Учредители: ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия);

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Издатель: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

адрес: ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия, 8(495)434-03-29

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 30.09.2022

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

MEDICAL ETHICS

SCIENTIFIC INTERDISCIPLINARY JOURNAL OF YAROSLAVL STATE MEDICAL UNIVERSITY
AND PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Alexander Khokhlov, corr. member of RAS, DSc (Med), professor
CHAIR OF EDITORIAL BOARD Alexander Chuchalin, full member of RAS, DSc (Med), professor
DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF Elena Grebenshchikova, DSc (Phil), professor; Dmitry Khristenko, CSc (Hist), Associate professor
EDITOR Marina Syrova
LAYOUT EDITOR Evgeny Lukyanov
TRANSLATORS Ekaterina Tretiakova, Vyacheslav Vityuk, Nadezhda Tikhomirova
DESIGN Marina Doronina
LAYOUT Igor Kobzev

ASSOCIATE EDITORS

Alexandrovsky YuA, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Bagnenko SF, full member of RAS, DSc (Med), professor (Saint Petersburg, Russia)
Baranov AA, DSc (Biol), professor (Krasnoyarsk, Russia)
Bierer B, professor (MA, USA)
Cambon-Thomsen A, DSc (Toulouse, France)
Crowley F, DSc, professor (Belgium)
Goryanov OA, CSc (Med), CSc (Theol), professor (Petrozavodsk, Russia)
Gusev EI, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Glagolev SV, Deputy Head of Bureau for Federal Quality Control of Medical Products (Moscow, Russia)
Diniz N, professor (Parana, Brazil)
Ivashkin VT, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Ilienko LI, DSc, professor (Med) (Moscow, Russia)
Haihong Zhang, professor (Beijing, China)
Kagramanyan IN, DSc (Med), Head of Institute of Leadership and Healthcare Management (Moscow, Russia)
Kudlay DA, corr. member of RAS, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Kukes VG, full member of RAMS, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Kosenko VV, CSc (Pharm) (Moscow, Russia)
Kudaibergenova T, DSc (Med), Associate professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
Lukyanov SA, full member of RAS, DSc (Biol), professor (Moscow, Russia)
Malikov AYA, CSc (Med) (Saint Petersburg, Russia)
Moshetova LK, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Muthuswamy V, professor (India)
Nasonov EL, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Pavlov AV, DSc (Med), professor (Yaroslavl, Russia)
Petrov VI, full member of RAS, professor (Volgograd, Russia)
Rebrikov DV, DSc (Biol), professor (Moscow, Russia)
Rozhdestvensky DA, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Romanov BK, DSc, Associate (Med), professor (Moscow, Russia)
Safarli N, professor (Baku, Azerbaijan)
Sayamov YuN, CSc (Hist), member of Club of Rome, professor (Moscow, Russia)
Sarymsakova B, DSc (Med), professor (Astana, Kazakhstan)
Sedova NN, DSc (Phil), SJD (Volgograd, Russia)
Shimaa E, Associate professor (Egypt)
Shlyakhto EV, full member of RAS, DSc (Med), professor (Saint Petersburg, Russia)
Sozinov AS, DSc (Med), professor (Kazan, Russia)
Sokolchik VN, CSc, Associate professor (Med) (Minsk, Belarus)
Starodubov VI, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Tishchenko PD, DSc (Phil), professor (Moscow, Russia)
Tkachuk VA, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Yanushevich OO, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Bogdanova NV, CSc (Med) (Dmitrograd, Russia)
Dmitrieva EV, DSc (Sociol) (Moscow, Russia)
Durnev AD, corr. member of RAMS, corr. member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Firsov DE, DSc (Cult), CSc (Phil) (Yaroslavl, Russia)
Guskova TA, corr. member of RAMS, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Kovtun OP, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Yekaterinburg, Russia)
Kontsevaya AV, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Korotkova AV, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Lileeva EG, CSc (Med), Associate professor (Yaroslavl, Russia)
Martynov AI, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Mosolov SN, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Mizernitsky YuL, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Mikhailova NA, CSc (Biol) (Saratov, Russia)
Pavlov ChS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Roshal LM, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Semenova NV, DSc (Med) (Saint Petersburg, Russia)
Teplava AV, CSc (Hist), professor (Minsk, Belarus)
Vlasov YaV, DSc (Med), professor (Samara, Russia)
Volchenko NN, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Zhilyaev EV, DSc (Med) (Moscow, Russia)

SUBMISSION <https://medet.rsmu.press/>

CORRESPONDENCE <https://medet.rsmu.press/>

COLLABORATION editor@rsmu.press

ADDRESS Ostrovityanov Street 1, Moscow, 119997, Russia

Indexed in RSCI

Open access to archive



Issue DOI: 10.24075/medet.2022-03

The mass media registration certificate серия ПИ № ФС77-81021 от 02 июня 2021 г.

Founders: Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

Publisher: Pirogov Russian National Research Medical University; address: Ostrovityanov Street 1, Moscow, 119997, Russia

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 30.09.2022

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	4
Этика и правовое регулирование использования больших баз данных в медицине Н. В. Орлова, Г. Н. Суворов, К. С. Горбунов Ethics and legal regulation of using large databases in medicine Orlova NV, Suvorov GN, Gorbunov KS	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
Доказательность клинических исследований различных дизайнов Е. О. Борисова, Ю. Н. Еремина, О. В. Гульбекова Levels of evidence and study designs Borisova EO, Eremina JuN, Gulbekova OV	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
Этические вопросы off-label применения препаратов для лечения COVID-19 Я. Г. Северова, Н. В. Теплова Ethical issues of the off-label use of drugs for treatment of COVID-19 Severova YaG, Teplova NV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	24
Этические аспекты качества жизни больных атеросклерозом А. С. Волкова, М. В. Ильин, И. Н. Каграманян, А. Л. Хохлов Ethical aspects of the quality of life in patients with atherosclerosis Volkova AS, Ilyin MV, Kagramanyan IN, Khokhlov AL	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	28
Клинико-экономические и этические аспекты оценки исходов терапии пациентов с множественной миеломой высокого цитогенетического риска Ю. А. Заболотнева, К. Г. Гуревич Clinical, economical and ethical aspects assessing therapy outcomes in patients with multiple myelomas of high cytogenetic risk Zabolotneva YA, Gurevich KG	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	34
Наблюдение и лечение пациентки с гормонально-активной опухолью надпочечника А. Н. Жилина, Ю. Е. Мельникова, Е. А. Воронина, А. В. Мартышова Management and treatment of a patient with a hormonally active adrenal tumor Zhilina AN, Melnikova JuE, Voronina EA, Martyshova AV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	39
Социально-экзистенциальные и этико-коммуникативные предпосылки эмоционального выгорания в среде медицинских работников В. Н. Сокольчик, А. И. Климович Socioexistential, ethical and communication conditions for emotional burn-out among medical workers Sokolchik VN, Klimovich AI	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	44
Модели медицинского образования: исторические аспекты, современное состояние, проблемы Ч. С. Павлов, В. И. Ковалевская, Т. М. Литвинова, Б. А. Волель The models of medical education: historical aspects, current condition and concerns Pavlov ChS, Kovalevskaya VI, Litvinova TM, Volel BA	

ЭТИКА И ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЛЬШИХ БАЗ ДАННЫХ В МЕДИЦИНЕ

Н. В. Орлова^{1,2} ✉, Г. Н. Суворов^{3, 4, 5}, К. С. Горбунов²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия³ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия⁵ Московский государственный юридический университет имени О. Е. Кутафина (МГЮА), Москва, Россия

Внедрение информационных технологий в медицине способствовало формированию больших баз данных. Анализ больших баз данных позволяет выявить закономерности между условиями окружающей среды, образом жизни и заболеваемостью, которые способствуют прогрессу изучения патогенеза, клинического течения, прогноза заболеваний, а также ускорить клинические исследования новых методов лечения. Наиболее востребованы большие базы в биоинформатике и биомедицине. Проблемы использования больших баз связаны с рядом этических проблем: конфиденциальностью, информированным согласием, неприкосновенностью частной жизни. Этические вопросы использования персональных медицинских данных нашли отражение в международных документах. Использование больших баз данных сопряжено с дилеммой, обусловленной, с одной стороны, законодательной защитой прав пациентов, а с другой — снижением аналитических возможностей использования информации. Предлагается несколько методов безопасности медицинских данных для предотвращения идентификации пациентов. Одним из способов решения этой проблемы является деперсонифицированность данных. Обсуждаются варианты возможности исследования вторичных медицинских данных.

Ключевые слова: большие базы данных, биомедицинская этика, информированное согласие, правовое регулирование

Финансирование: работа выполнена авторами в ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора в рамках государственного задания «Разработка методов молекулярно-генетической диагностики для квантификации саногенеза у здоровых людей», код научной темы «Норма», номер государственного учета научно-исследовательской, опытно-конструкторской работы в ЕГИСУ НИОКТР 122030900062–5

Вклад авторов: Н. В. Орлова — анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, написание текста статьи; Г. Н. Суворов, К. С. Горбунов — разработка дизайна статьи, редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Васильевна Орлова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; vrach315@yandex.ru

Статья поступила: 26.07.2022 **Статья принята к печати:** 23.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.056

ETHICS AND LEGAL REGULATION OF USING LARGE DATABASES IN MEDICINE

Orlova NV^{1,2} ✉, Suvorov GN^{3, 4, 5}, Gorbunov KS²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Scientific Research Institute of Systemic Biology and Medicine of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia³ Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Moscow, Russia⁵ Moscow State Legal University named after Kutafin OE, Moscow, Russia

Use of information technologies in medicine resulted in formation of large databases. Analysis of large databases allows to reveal the patterns between the environmental conditions, a way of life and morbidity, that promote a progressive study of pathogenesis, clinical course, disease prognosis, and accelerate clinical trials of novel treatment options. Large databases are most in demand in bioinformatics and biomedicine. The issues of using large databases are associated with a number of ethical issues such as confidentiality, informed consent, and privacy. Ethical issues of using personal medical data were reflected in international documents. The use of large databases is associated with a dilemma of legislative protection of patients' rights, on the one hand, and a decrease in analytical capabilities of using the data, on the other hand. Several methods of medical data safety are suggested to prevent identification of patients. Depersonalized data belong to one way of solving the issues. The options of studying secondary medical data are being discussed.

Keywords: large database, biomedical ethics, informed consent legal regulation

Financing: the work was performed by the authors at the Federal Budgetary Institution of Science Research Institute of Health and Safety Management of Rosпотребнадзор within the framework of the state assignment 'Development of methods for molecular genetic diagnostics for quantification of sanogenesis in healthy people', code of the scientific topic 'Norma', number of state registration of research, development work in Unified State Information System for Accounting Research, Development and Technological Works for Civil Use 122030900062–5.

Author contribution: Orlova NV — analysis of scientific data, review of publications related to the topic of the article, making an abstract, writing an article text; Suvorov GN, Gorbunov KS — developing the article design, article editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia V. Orlova
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia, vrach315@yandex.ru

Received: 26.07.2022 **Accepted:** 23.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.056

ЕДИНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ БАЗА ДАННЫХ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИИ

В здравоохранении Российской Федерации ускоренными темпами осуществляется переход к цифровой медицине. Стратегия цифровой трансформации здравоохранения включает создание единого цифрового контура, медицинские платформенные решения федерального уровня, персональные медицинские помощники, искусственный интеллект. Реализация новых проектов направлена на обеспечение единого подхода к оказанию медицинской помощи, внедрение системы контроля, статистического учета и анализа, использование электронных документов для управления системой здравоохранения. Планируемое широкое применение информационных технологий в медицине должно соответствовать этическим нормам и основываться на законодательной базе.

В целях совершенствования информационных технологий вышло постановление Правительства Российской Федерации от 09.02.2022 № 140 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» [1]. ЕГИСЗ должна связать между собой все региональные медицинские организации. Функции ЕГИСЗ включают обработку и хранение медицинской документации и сведений о здоровье граждан, формирование аналитической информации на основе обезличенных персональных данных с дальнейшим использованием в статистике и исследованиях, а также для разработок и применения решений на основе искусственного интеллекта. ЕГИСЗ должна объединить сведения о лекарственном обеспечении граждан, в том числе имеющих право на льготное обеспечение лекарствами и медицинскими изделиями, включить федеральные базы медицинских документов о смерти и о рождении, структурированные электронные медицинские карты, централизованные системы «Лабораторные исследования» и «Центральный архив медицинских изображений». Создание единой информационной базы данных в здравоохранении позволит улучшить взаимодействие медицинских учреждений, повысит доступность и эффективность оказания медицинской помощи, в том числе с использованием искусственного интеллекта и телемедицинских консультаций.

БОЛЬШИЕ БАЗЫ ДАННЫХ В МЕДИЦИНЕ

Сбор и архивирование медицинских данных в медицине имеют многовековую историю. Накопление в здравоохранении больших данных (от англ. *Big Data*) с применением информационных технологий значительно расширяет возможности их использования и может стать эффективным инструментом для развития как практической медицины, так и в научных целях для изучения распространенности и патогенеза заболеваний, выявления факторов риска и разработки новых эффективных методов лечения. Использование в *Big Data* медицинских карт (ЭМК), в том числе электронных, а также других медицинских документов сопряжено с рядом трудностей: некачественное заполнение ЭМК, многократное дублирование данных, отсутствие полноты данных и единой системы ведения ЭМК, отсутствие структурированности записей. Организационные проблемы связаны с устаревшими технологиями в отдельных медицинских организациях, отсутствием

единой нормативно-справочной информации. Реализация проекта цифровой трансформации здравоохранения с формированием ЕГИСЗ направлена на устранение вышеперечисленных проблем, что позволит более широко использовать базу данных в научных исследованиях. Возможности информационных технологий уже сейчас позволяют использовать ЭМК. Для извлечения информации из ЭМК и машинной обработки требуется специальная подготовка, включая извлечение информации с помощью искусственного интеллекта и других технологий, позволяющих извлекать данные из неструктурированных записей, очистку, преобразование, фильтрацию, разделение, перевод, объединение, сортировку и проверку данных [2].

В современной медицине *Big Data* наиболее востребованы в биоинформатике и биомедицине. Проекты по геномному секвенированию включают тысячи людей, животных, насекомых и микроорганизмов. Использование больших баз расширяет диагностические возможности интерпретации результатов массивного параллельного секвенирования. Результаты исследований применяются для определения риска заболеваний, диагностики, включая пренатальное тестирование, прогнозирования течения заболеваний, создание качественно новых препаратов. Технологии с использованием больших баз данных применяются для исследования микробиома. Базы данных содержат информацию в масштабе миллиардов коротких считываний, которые можно развернуть для создания композиционных и функциональных профилей сотен и тысяч видов микробов, существующих в данном микробиоме [3].

Использование больших данных и блокчейнов в фармакологии позволяет значительно расширить число исследовательских центров и сократить продолжительность клинических исследований лекарственных средств. Использование *Big Data* в системной биологии и медицине позволяет выявлять маркеры прогноза различных заболеваний. Для поиска биомаркеров применяются модели множественного воздействия для выявления их взаимосвязи с иммунитетом, эпигенетикой — мишенями для метилирования микроРНК и ДНК и длиной теломера. Проводится оценка влияния окружающей среды на организм в зависимости от генетического статуса [4]. С помощью больших данных и искусственного интеллекта расширяются возможности прогнозирования катастрофических событий, в том числе эпидемий [5].

Большие данные анализируются и используются во всех сферах жизни. Ожидается, что в будущем одна треть информационных данных во всем мире придется на здравоохранение. Кроме ЭМК в качестве больших баз используют медицинские регистры различных заболеваний (ВИЧ-инфекция, туберкулез, онкологические и др.), базы когортных и клинических исследований, биобанки и паномикру. Уже сейчас существующие базы данных включают от тысяч до миллионов человек. Например, Датская когорта *DOC * X* содержит социально-экономические данные и сведения о состоянии здоровья более 6 миллионов взрослых и 1,2 миллиона детей, геномные данные Британского биобанка составляют около полумиллиона британских граждан, база данных «Многopараметрический интеллектуальный мониторинг в интенсивной терапии II» (*MIMIC-II*) включает около 30 000 пациентов отделения интенсивной терапии.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЛЬШИХ БАЗ ДАННЫХ

В медицинские Big Data входят демографические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, информация о проведенном лечении. Использование информации о пациентах ставит перед исследователями этические вопросы. Биомедицинские данные представляют собой сведения, составляющие врачебную тайну, которая защищена законодательством. Право на конфиденциальность подразумевает, что личная информация, предоставленная пациентами, не будет раскрыта позже без его разрешения, за исключением случаев, установленных этически и юридически. Информационные технологии в сфере здравоохранения включают защиту целостности и конфиденциальности данных. Согласно регламентирующим документам одним из основных требований ЕГИСЗ является обезличивание данных [6]. Это в значительной мере ограничивает возможности интерпретации полученных результатов, включая оценку роли окружающей среды, гигиенических характеристик условий жизни, производственных факторов риска, особенности системы здравоохранения в регионе проживания. В настоящее время для изучения влияния различных факторов на изменение биомаркеров используют эпидемиологические, экологические, географические, климатические, демографические данные, анализ социальных сетей, статистические сведения лечебных учреждений, экономические и социологические показатели. На эти сведения не распространяется закон о врачебной тайне. Однако анализ больших баз данных позволяет по косвенным параметрам определить индивидуумов с особыми характеристиками. Например, по обеспечению лекарственными препаратами можно определить пациентов с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, орфанными заболеваниями и др. Применение технологий по изучению цифровых следов нарушает тайну личной жизни. Анализ запросов в социальных сетях может прогнозировать риск суицида и правопривлеченных действий. Регистры пациентов с инвалидностью, генетическими нарушениями, психическими заболеваниями, алкоголизмом, наркоманией в случае раскрытия приватности данных могут привести к дискриминации при приеме на работу, страхованию, кредитованию и другим негативным социальным последствиям. Базы данных представляют интерес как коммерческих структур, так и у государственных органов.

Анализ этических проблем при использовании больших баз, проведенный Ienca M, et al., показал, что доминирующей проблемой является неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность ($n = 146$), на втором месте находятся

проблемы информированного согласия ($n = 49$), честность и справедливость ($n = 34$) — на третьем месте, доверие ($n = 23$) — на 4-м, далее — право собственности и др. (рис.) [7].

Использование больших баз данных выявило ряд новых этических проблем. Анализ взаимосвязи параметров больших баз данных с этническими особенностями, географическим местоположением, загрязнением окружающей среды создают прецеденты необходимости защиты по «групповой идентичности». Информация о предрасположенности большой группы людей, объединенных по определенному признаку, к психическим, генетическим заболеваниям, сексуальной ориентации, наркомании, преступности среди несовершеннолетних, может потенциально привести к проблемам индивидуумов в различных сферах жизни. Совет Европы предложил признать право «не подвергаться профилированию» в качестве нового права для предотвращения дискриминации отдельных лиц или групп людей [8].

Использование больших данных позволяет выявить закономерности между условиями окружающей среды, образом жизни и заболеваемостью. Возникают этические риски использования данной информации не только для разработки рекомендаций, а принуждения к изменению образа жизни на государственном уровне, что приводит к ограничению индивидуального права на неприкосновенность частной жизни.

Еще одной этической проблемой является интерпретация полученных данных в результате анализа больших баз. За счет включения большого количества пациентов исследования на основе больших баз данных обладают высоким уровнем доказательности. Однако результаты могут зависеть от опыта и добросовестности учреждений и лиц, осуществляющих анализ баз данных и интерпретацию. Результаты, полученные при анализе больших баз, не обладают безусловной доказательностью и нуждаются в дополнительной проверке, а также необходимости дополнения данными других исследований [9].

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЛЬШИХ БАЗ ДАННЫХ

Вопросы биомедицинской этики при использовании больших баз данных рассматриваются в документах разных стран.

- Большие данные: использование возможностей, сохранение ценностей (Администрация Президента США, 2014) [10].
- Сбор, связывание и использование данных в биомедицинских исследованиях и здравоохранении:

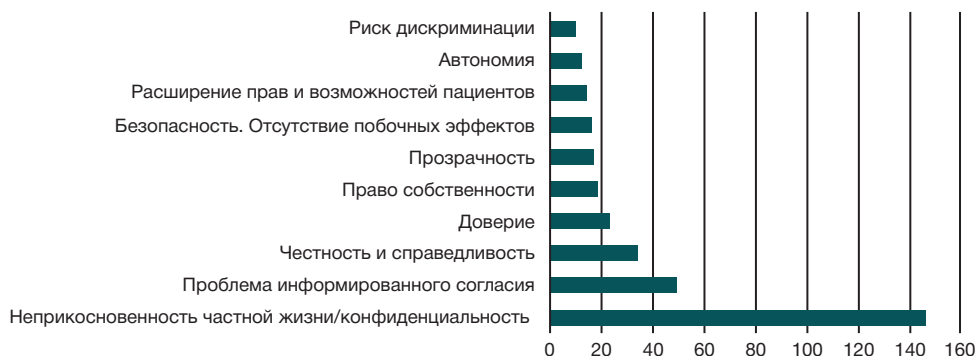


Рис. Частота этических проблем, связанных с исследованиями больших данных в медицине (Ienca M, et al. 2018)

этические проблемы, Наффилдский Совет по биоэтике (Великобритания, 2015) [11].

- Большие данные и суверенитет медицинских данных как формирование информационной свободы (Немецкий совет по этике, 2017) [12].
- Этический кодекс IMA для специалистов по медицинской информатике и Кодекс профессионального и этического поведения AMIA [13, 14].

Этические вопросы использования персональных медицинских данных нашли отражение в международных документах. Всемирная медицинская ассоциация в 2016 г. опубликовала декларацию об этических соображениях в отношении баз данных здравоохранения и биобанков [15]. В 2016 г. в Европе был принят Регламент (ЕС) 2016/679 Европейского парламента и Совета о защите физических лиц в отношении обработки персональных данных и о свободном перемещении таких данных [16]. В 2017 г. был принят Отчет Международного комитета по биоэтике ЮНЕСКО о больших данных и здоровье (2017) [8].

ВАРИАНТЫ РЕШЕНИЯ ЭТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЛЬШИХ БАЗ ДАННЫХ

Решение этических проблем, связанных с конфиденциальностью, предлагает несколько алгоритмов безопасности медицинских данных, целью которых является способность информационной системы безопасного хранения, создание программ, исключающих выявление любой связи между реальными и псевдоидентификационными данными. Для повышения безопасности предполагается использование шифрования (ключ, алгоритм) информации, которая могла бы идентифицировать пациента, а также код доступа в виде пароля. Вариантом меры безопасности рассматривается возможность использования «пустых псевдоидентификаций», которые повышают безопасность за счет уменьшения возможности сопоставления информационных данных с реальной личностью [17].

Для защиты данных предлагается метод псевдонимизации, при котором идентификационные данные преобразуются, а затем заменяются спецификатором, который не может быть связан с идентификационными данными без знания определенного пароля. Для конфиденциальности рекомендуется исключение хранения личной информации с псевдонимизированными данными, что приводит к необходимости создания двух баз: одна — с личной информацией, а вторая — с псевдонимизированными данными.

Более широкая модель основана на защите доступа к базе данных путем шифрования самого хранилища с ключами доступа для обслуживающего персонала. Однако даже такие модели «управления доступом» могут быть обойдены с помощью информационных технологий или людьми, работающими внутри системы [18].

В каждой стране есть надзорный орган, который следит за соблюдением интересов пациентов и регулирует рынок медицинских услуг. В России это Росздравнадзор, в США — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (Food and Drug Administration). В России защита конфиденциальности существенно ограничивает доступ к медицинским сведениям. Владельцем своих биомедицинских данных является пациент. Доступ к информации и ее обработка возможны только с разрешения человека, подписавшего информированное

согласие на эти действия. В информированном согласии указывается организация, которой дается разрешение, и цели сбора и обработки данных.

В настоящее время использование больших баз данных сопряжено с дилеммой, обусловленной, с одной стороны, законодательной защитой прав пациентов, а с другой — снижением аналитических возможностей использования информации [19]. Решением данной дилеммы могли бы стать деперсонифицированность данных и возможность их использования без согласия пациента. Законодательная база России в настоящее время допускает использование даже деперсонифицированных данных только внутри лечебного учреждения, которому пациент делегировал разрешение, в соответствии с указанными целями в информированном согласии. В перспективе это требует изменения законодательства для возможности использования деперсонифицированных данных без согласия пациента, что предполагает переход на правообладание деперсонифицированными данными государству. Необходимо создание государственной структуры, ответственной за хранение данных, и регулирующей ее использование.

Исследование вторичных медицинских данных обычно проводится только в том случае, если получено согласие пациента или данные полностью анонимны. В настоящее время информированное согласие, как правило, дается единожды, при госпитализации, включении в клиническое исследование и др. Это ограничивает использование баз данных для ретроспективной оценки или в других исследовательских целях. Существующая в ряде стран практика «Динамического согласия» подразумевает временное обновление согласия на использование данных, когда пациенты могут дать повторное согласие на использование данных, в том числе отличное от первоначального. Это могло бы содействовать сотрудничеству с пациентом, а также расширило бы возможность пациентов контролировать использование своих данных. Практика «Широкого согласия» подразумевает использование данных более чем в одном клиническом исследовании, при условии, что проекты связаны с определенной областью или направлением исследований [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ больших данных позволяет выявлять закономерности влияния различных факторов на биосистемы, расширяет возможности клинических исследований, медицинского образования, клинической практики, улучшает идентификацию и профилактику заболеваний, оценку эффективности лечения, прогнозирования. Анализ больших данных в области здравоохранения, с одной стороны, открывает огромный потенциал для научных исследований, а с другой — повышает риски доступности личных данных пациентов [20].

Этика использования больших баз данных должна основываться на решении следующих задач:

- усиление мер контроля за хранением и использованием информации;
- уважение частной жизни отдельных лиц и групп людей со схожими профилями;
- информированное согласие лиц на передачу данных, а также надлежащая практика в отношении способов их получения;
- ответственность медицинских работников, исследователей, менеджеров и компьютерных специалистов за их профессиональную деятельность при работе с большими базами.

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 09.02.2022 № 140 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)».
2. Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022; 2 (2): 8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrvd-13>.
3. Tsvetkova LA, Cherchenko OV. Big Data technology in medicine and healthcare in Russia and the world. Doctor and information technologies. 2016; (3): 60–74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-meditsine-i-zdravooohranenii-rossii-i-mira>.
4. Ronsmans S, Sorig Hougaard K, Nawrot TS, Plusquin M, Huaux F, Jesús Cruz M, et al. The EXIMIOUS project-Mapping exposure-induced immune effects: connecting the exposome and the immunome. *Environ Epidemiol*. 2022 Feb 1; 6 (1): e193. DOI: 10.1097/EE9.000000000000193.
5. Mc Call B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. *Lancet*. 2020; 395: 30–1. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30054-6.
6. Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, Lehman LW, Feng M, Ghassemi M, Moody B, Szolovits P, Celi LA, Mark RG. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci. Data*. 2016 May 24; 3: 160035. DOI: 10.1038/sdata.2016.35.
7. Ienca M, Ferretti A, Hurst S, Puhon M, Lovis C, Vayena E. Considerations for ethics review of big data health research: A scoping review. *PLoS One*. 2018 Oct 11; 13 (10): e0204937. DOI: 10.1371/journal.pone.0204937.
8. UNESCO. Report of the International Bioethics Committee of UNESCO on Big Data and Health; UNESCO: Paris, France, 2017. Available online: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000248724>.
9. German Ethics Council (Ed.): Big Data und Gesundheit — Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung. Stellungnahme, Berlin, 30th November 2017. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-big-data-und-gesundheit.pdf>.
10. Executive Office of the President. Big Data: Seizing Opportunities; Preserving Values: Washington, DC, USA, 2014.
11. Nuffield Council on Bioethics. Linking and Use of Data in Biomedical Research and Health care: Ethical Issues. 2015. Available online: http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Biological_and_health_data_web.pdf.
12. German Ethics Council. Big Data and Health–Data Sovereignty as the Shaping of Informational Freedom 2017. Available online: <http://www.ethikrat.org>.
13. International Medical Informatics Association. Code of Ethics for Health Information Professionals. 31 January 2011. Available online: <http://www.imia-medinfo.org/new2/node/39>.
14. American Medical Informatics Association. Code of Professional and Ethical Conduct; Principles of professional and ethical conduct for AMIA members. November, 2011. *J Am Med Inform Assoc*. 2013; (20): 141–143.
15. World Medical Association. Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks. 2016. Available online: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks>.
16. EU. Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC. *Off J Eur Union* 2016; (119): 1–88.
17. B Riedl, T Neubauer, G Goluch, O Boehm. A secure architecture for the pseudonymization of medical data. The Second International Conference on: Availability, Reliability and Security, 2007. ARES 2007. May 2007. DOI:10.1109/ARES.2007.22. Source IEEE Xplore.
18. Fernández-Alemán JL, Señor IC, Lozoya PÁ, Toval A. Security and privacy in electronic health records: a systematic literature review. *J Biomed Inform*. 2013. Jun; 46 (3): 541–62. DOI: 10.1016/j.jbi.2012.12.003.
19. Mittelstadt BD, Floridi L. The Ethics of Big Data: Current and Foreseeable Issues in Biomedical Contexts. *Law Gov Technol Ser*. 2016; 29: 445–480.
20. Pilar Leon-Sanz Key Points for an Ethical Evaluation of Healthcare Big Data. August 2019. *Processes* 7 (8): 493. DOI: 10.3390/pr7080493.

References

1. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 09.02.2022 № 140 «O edinoj gosudarstvennoj informacionnoj sisteme v sfere zdravooohraneniya (EGISZ)». Russian.
2. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Elektronnye medicinskie karty kak istochnik dannyh real'noj klinicheskoy praktiki. Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2022; 2 (2): 8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrvd-13>. Russian.
3. Tsvetkova LA, Cherchenko OV. Big Data technology in medicine and healthcare in Russia and the world. Doctor and information technologies. 2016; (3): 60–74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-meditsine-i-zdravooohranenii-rossii-i-mira>.
4. Ronsmans S, Sorig Hougaard K, Nawrot TS, Plusquin M, Huaux F, Jesús Cruz M, et al. The EXIMIOUS project-Mapping exposure-induced immune effects: connecting the exposome and the immunome. *Environ Epidemiol*. 2022 Feb 1; 6 (1): e193. DOI: 10.1097/EE9.000000000000193.
5. Mc Call B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. *Lancet*. 2020; 395: 30–1. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30054-6.
6. Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, Lehman LW, Feng M, Ghassemi M, Moody B, Szolovits P, Celi LA, Mark RG. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data*. 2016 May 24; 3: 160035. DOI: 10.1038/sdata.2016.35.
7. Ienca M, Ferretti A, Hurst S, Puhon M, Lovis C, Vayena E. Considerations for ethics review of big data health research: A scoping review. *PLoS One*. 2018 Oct 11; 13 (10): e0204937. DOI: 10.1371/journal.pone.0204937.
8. UNESCO. Report of the International Bioethics Committee of UNESCO on Big Data and Health; UNESCO: Paris, France, 2017; Available online: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000248724>.
9. German Ethics Council (Ed.): Big Data und Gesundheit — Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung. Stellungnahme, Berlin, 30th November 2017. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-big-data-und-gesundheit.pdf>.
10. Executive Office of the President. Big Data: Seizing Opportunities; Preserving Values: Washington, DC, USA, 2014.
11. Nuffield Council on Bioethics. Linking and Use of Data in Biomedical Research and Health care: Ethical Issues. 2015. Available online: http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Biological_and_health_data_web.pdf.
12. German Ethics Council. Big Data and Health–Data Sovereignty as the Shaping of Informational Freedom 2017. Available online: <http://www.ethikrat.org>.
13. International Medical Informatics Association. Code of Ethics for Health Information Professionals. 31 January 2011. Available online: <http://www.imia-medinfo.org/new2/node/39>.
14. American Medical Informatics Association. Code of Professional and Ethical Conduct; Principles of professional and ethical conduct for AMIA members. November, 2011. *J Am Med Inform Assoc*. 2013; (20): 141–143.

15. World Medical Association. Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks. 2016. Available online: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks>,
16. EU. Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC. Off J Eur Union. 2016; (119): 1–88.
17. B Riedl, T Neubauer, G Goluch, O Boehm. A secure architecture for the pseudonymization of medical data. The Second International Conference on: Availability, Reliability and Security, 2007. ARES 2007. May 2007. DOI:10.1109/ARES.2007.22. Source IEEE Xplore.
18. Fernández-Alemán JL, Señor IC, Lozoya PÁ, Toval A. Security and privacy in electronic health records: a systematic literature review. J Biomed Inform. 2013. Jun; 46 (3): 541–62. doi: 10.1016/j.jbi.2012.12.003.
19. Mittelstadt BD, Floridi L. The Ethics of Big Data: Current and Foreseeable Issues in Biomedical Contexts. Law Gov Technol Ser. 2016; 29: 445–480.
20. Pilar Leon-Sanz Key Points for an Ethical Evaluation of Healthcare Big Data. August 2019. Processes 7 (8): 493. DOI:10.3390/pr7080493.

ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ДИЗАЙНОВ


Е. О. Борисова , Ю. Н. Еремина, О. В. Гульбекова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В данной статье различные дизайны клинических исследований, которые используются для получения новых научных знаний в области клинической медицины, рассматриваются с позиций их доказательной ценности в изучении причинно-следственных взаимоотношений между воздействующим фактором и результатом его потенциального влияния на здоровье людей. Обсуждаются основные различия между наблюдательными и экспериментальными исследованиями, а также их ограничения, обусловленные особенностями дизайнов клинических исследований. В заключение делается вывод о том, что к оценке достоверности результатов клинических исследований надо подходить с пониманием тех ограничений, которые характерны для различных дизайнов. Точность клинических исследований зависит от влияния многих факторов, которые способны приводить к искажению получаемых результатов по сравнению с их истинными значениями. При этом отмечается, что наблюдательные исследования подвержены систематическим и случайным ошибкам в большей степени, чем экспериментальные. Это объясняется тем, что в силу особенностей дизайна наблюдательные исследования не могут контролировать ошибки, связанные с возможной несопоставимостью групп сравнения. Они способны выявлять наличие статистической связи между явлениями, но доказать, что связь носит причинно-следственный характер, могут только рандомизированные клинические исследования. Точность рандомизированного клинического исследования может быть повышена с помощью систематических обзоров с метаанализом.

Ключевые слова: дизайны клинических исследований, наблюдательные контролируемые исследования, экспериментальные клинические исследования, систематический обзор, метаанализ, систематические ошибки, доказательность выводов, уровни достоверности доказательств, уровни убедительности рекомендаций

Вклад авторов: Е. О. Борисова — анализ научной литературы, написание текста, подготовка рукописи для публикации; Ю. Н. Еремина — анализ научной литературы, подготовка рукописи для публикации; О. В. Гульбекова — редактирование текста.

 **Для корреспонденции:** Елена Олеговна Борисова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; eoborissova@mail.ru

Статья поступила: 23.07.2022 **Статья принята к печати:** 21.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.054

LEVELS OF EVIDENCE AND STUDY DESIGNS

Borisova EO , Eremina JuN, Gulbekova OV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In this article, various designs of clinical trials used to obtain new scientific knowledge in the field of clinical medicine are considered from the position of their evidential value in studying the cause-and-effect relationship between the influencing factor and result of its potential effect on human health. Basic differences between observational and experimental trials, their limitations due to peculiarities of design of clinical trials are being discussed. A conclusion is made that validity of results of clinical trials should be assessed taking into account the limitations that are typical of various designs. Accuracy of clinical trials depends on many factors that can distort the obtained results as compared with true values. It is noted that observational trials are subject to systematic and accidental errors to a greater extent than experimental ones. It occurs because design characteristics do not allow observational trials to control the mistakes associated with possible incompatibility of comparison groups. They can detect a statistical relation between the phenomena, but only randomized clinical trials can prove that there is a causal relationship. Accuracy of a randomized clinical trial can be increased using systematic reviews and meta-analysis.

Keywords: designs of clinical trials, observational controlled trials, experimental clinical trials, systematic review, meta-analysis, systematic errors, substantiation of conclusions, evidence reliability levels, recommendation strength levels

Author conclusions: Borisova EO — analysis of scientific literature, writing a text, preparation of a manuscript for publication; Eremina JuN — analysis of scientific literature, preparation of a manuscript for publication; Gulbekova OV — text editing.

 **Correspondence should be addressed:** Elena O. Borisova
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; eoborissova@mail.ru

Received: 23.07.2022 **Accepted:** 21.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.054

Получение новых научных знаний в области современной клинической медицины во многом базируется на результатах клинических эпидемиологических исследований. Именно они позволяют выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний, оценивать количественный вклад этих факторов в развитие и дальнейшее течение заболеваний, стратифицировать популяцию по степени риска и определять прогноз, мониторировать уровень факторов риска и оценивать эффективность профилактических программ, планировать клинические исследования

(КИ), формулировать и проверять гипотезы. Во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям было показано значение дислипидемии, артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета в развитии среди населения атеросклероза и связанных с ним заболеваний, были выполнены КИ и разработаны рекомендации по лечению и профилактике этих заболеваний, как на популяционном, так и индивидуальном уровнях [1].

В клинической эпидемиологии используются несколько типов КИ, различающихся по своей структуре и направленных на поиск ответов на

определенные клинические вопросы, касающиеся оценки распространенности патологических состояний, поиска и изучения причин или факторов риска развития заболеваний, оценки частоты, относительного риска и прогноза заболеваемости. Важными клиническими вопросами являются оценка эффективности профилактических, диагностических и лечебных медицинских вмешательств.

Каждая из этих задач может быть решена с помощью КИ, с определенной логической структурой, включающей методы отбора людей в исследование, формирования групп сравнения, сбора информации, способы ее анализа и интерпретации. Форма проведения исследования, созданная для поиска ответов на поставленные клинические вопросы, называется дизайном исследования. В дизайне исследования заложена та степень точности, с которой полученный в данном исследовании результат может отражать реальные связи между событиями.

В настоящей статье внимание уделяется тем факторам, ограничивающим степень достоверности исследования, которые связаны с особенностями его дизайна, рассматривается структура и степень достоверности различных дизайнов в сравнительном плане, а также описываются рекомендации по определению уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций.

ТОЧНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность исследования определяется его точностью, которая складывается из степени, с которой результаты данного исследования можно применить к другим группам (внешняя валидность или обобщаемость), степени, в которой исследование может исключить альтернативное объяснение полученных результатов (внутренняя валидность), и степени точности оценки измеряемых параметров (надежность) [2].

Внешняя валидность выборки определяется степенью ее репрезентативности по отношению к популяции, из которой она была выделена [3]. Научные КИ проводятся не на всей популяции людей, которые страдают изучаемой патологией или на которых действует предполагаемый фактор риска, а на части этой популяции (выборке). Если участники выборки по своим характеристикам полностью соответствуют характеристикам популяции, то есть репрезентативны популяции, полученные результаты можно распространить (обобщить, генерализировать) на всех людей этой популяции. Однако выборка может быть репрезентативна только если она формировалась методом случайного отбора. Метод случайного отбора подразумевает выявление всех больных, страдающих данной патологией, а затем случайное, т. е. равновероятное, включение в выборку представителей всех типов больных из общей популяции. В медицинских исследованиях это практически невозможно. Таким образом, больные в КИ могут отличаться от всех больных, страдающих изучаемым заболеванием, не только по возрасту, полу и национальности, но и по социальному статусу и материальному достатку, по отношению к своему здоровью, по месту проживания, тяжести состояния и многим другим характеристикам, что делает выборку не случайной и не вполне репрезентативной. В таких случаях говорят о недостаточной внешней валидности выборки.

Выводы, сделанные в исследованиях на неслучайных выборках, могут быть перенесены на популяцию в целом с определенной долей ошибки (смещением). Такая ошибка

возникает при формировании выборки и называется систематической ошибкой выборки.

Под **систематической ошибкой** в статистике понимают непреднамеренное, но регулярное, неслучайное, однонаправленное отклонение рассчитанных показателей от их действительных значений [4].

Чем меньше репрезентативность выборки, тем менее точным является исследование, тем больше шансов того, что на результаты такого исследования действовали и другие факторы (ошибки), искажающие выводы. Репрезентативность выборки можно повысить увеличением ее численности, поэтому доверие к исследованиям с большим числом участников, как правило, выше.

Внутренняя валидность определяется тем, насколько хорошо дизайн исследования может исключить альтернативные объяснения своих выводов. Различия в результатах сравниваемых групп могут быть не только следствием изучаемого фактора. Существуют и другие, альтернативные объяснения. Нельзя исключить влияния на результат других факторов, которых исследователь не планировал изучать, не учел или о которых он просто не знал, но которые также способны воздействовать на исход. Влияние этих факторов в случае, если они распределены неравномерно в группах сравнения и контроля, будет смещать истинные результаты вмешательства и приводить исследователя к неточным, ошибочным выводам. Такие факторы вызывают однонаправленное смещение (искажение) результатов исследования и называются систематическими ошибками отбора. К ошибкам отбора относятся все факторы, которые приводят к несопоставимости группы исследования и группы контроля.

На результаты КИ могут оказывать влияние и другие систематические ошибки, такие как ошибки при сборе информации, ошибки памяти, ошибки при выбывании участников из исследования, ошибки при оценке и анализе результатов и некоторые другие [5, 6]. Все систематические ошибки могут создать видимость различий, когда в действительности их нет, или наоборот, скрыть различия, которые на самом деле существуют. Вероятность систематической ошибки существует при любых наблюдениях и может возникнуть на любом этапе исследования. Объем выборки не влияет на величину систематической ошибки.

Для того, чтобы с уверенностью говорить, что наблюдаемый результат является следствием изучаемого фактора, а не систематических ошибок, необходимо исключить или снизить их значимость. Это достигается на этапе формирования выборки через повышение ее репрезентативности или на этапе формирования групп сравнения посредством рандомизации, а также могут быть частично учтены на этапе анализа результатов исследования. Основным методом, позволяющим минимизировать влияние большинства систематических ошибок, является рандомизация — случайное распределение больных по группам сравнения. При этом системно действующие ошибки тоже равномерно распределяются по группам сравнения, и, при достаточной численности групп, перестают оказывать свое смещающее действие.

НАДЕЖНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Еще одним альтернативным объяснением различий результатов в сравниваемых группах может быть случайная ошибка. **Случайная ошибка** — это отклонение результата отдельного наблюдения (или измерения) от

его истинного значения, возникающее при оформлении учетных документов, измерении или регистрации данных, обусловленное исключительно случайным стечением обстоятельств. Случайная ошибка с одинаковой вероятностью может привести к завышению или занижению оценки результатов исследования. Любые наблюдения подвержены действию случайности, и полностью исключить случайные ошибки нельзя, но их можно минимизировать, используя более точные методы оценки параметров исследования, например, стандартизированные, или увеличивая число больных в исследовании.

Случайная ошибка может быть оценена и учтена на этапе анализа результатов с помощью статистического анализа, который позволяет ответить на вопрос, с какой вероятностью результаты исследования могли быть получены случайно. В медицинских исследованиях допустимым уровнем вероятности получения случайного результата является значение p меньше 0,05 [7].

Выраженная случайная ошибка обычно наблюдается в небольших выборках, сделанных из популяции с высокой степенью неоднородности характеристик (например, включаются жители и городские, и сельские, и мужчины, и женщины, и с вредными привычками, и без них в широком возрастном диапазоне). Чем выше неоднородность выборки, тем больше вероятность случайной ошибки, тем больше людей надо набрать в группы сравнения, чтобы повысить надежность выводов. Даже выраженная случайная ошибка не смещает (не искажает) результат исследования, но может не позволить выявить статистическую достоверность полученных выводов.

Контроль за уровнем системных ошибок осуществляется с помощью строгого выполнения требований дизайна исследования. КИ, благодаря особенностям своего дизайна, способны в разной степени контролировать влияние системных ошибок, поэтому они имеют определенные ограничения в степени достоверности. Надо отметить, что некоторые факторы, такие как использование несоответствующих статистических методов анализа, отсутствие поправок на систематические и случайные ошибки, недобросовестное обращение с данными, могут исказить результаты исследования вне зависимости от выбранного дизайна.

В научной медицине используются КИ, различающиеся по дизайну. Среди них можно выделить три основных дизайна, задачей которых являются выявление и изучение причинно-следственных связей. К ним относятся исследования типа «случай-контроль», когортные исследования и рандомизированные КИ [8, 9].

ДИЗАЙН И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИПА «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Этот вид КИ относится к наблюдательным исследованиям, при которых исследователи не вмешиваются в естественное течение процессов возникновения и распространения заболеваний. Они лишь наблюдают за развитием ситуации, которая никак не зависит от них, проводят сбор данных по изучаемому вопросу и делают выводы [10].

Исследования «случай-контроль» применяют для выявления неизвестных факторов риска известных заболеваний. Для того, чтобы выявить связь между клиническим исходом и предшествующим воздействием предполагаемого фактора, в исследовании набирают две группы людей. В основную группу включают тех, у которых имеется интересующая исследователей болезнь

или состояние (исход). Эта группа носит название «случаи». В группу «контроли» набирают людей, у которых данной болезни или состояния нет. Затем в анамнезе всех участников исследования определяют наличие или отсутствие факторов, которые могли бы быть причиной развития изучаемой болезни. Далее обе группы сравниваются по частоте встречаемости потенциальных факторов риска развития данного исхода и определяют статистическую значимость различий.

Особенность исследования «случай-контроль» состоит в том, что этот дизайн не предполагает проведения рандомизации при формировании групп сравнения, что приводит к неполной сопоставимости основной и контрольной групп в результате действия систематических ошибок.

Группа «случаев» выбирается из популяции больных, имеющих изучаемое заболевание или состояние, и на которую исследователь хотел бы распространить выводы, которые он предполагает получить. Группа «случаев» всегда должна быть репрезентативна исследуемой популяции. Недостаточная репрезентативность группы «случаев» (ошибка выборки) может привести к необоснованному обобщению результатов исследования.

Группу «контролей» исследователь подбирает в соответствии с характеристиками группы «случаи», а не в результате рандомизации, что и является источником систематической ошибки отбора. Основным условием при отборе контрольных лиц является их максимальная сопоставимость группе «случаев» по всем основным характеристикам, за исключением изучаемого заболевания. Для того, чтобы получить более достоверный результат, группа «контролей» должна быть максимально сопоставима с группой «случаи» [11]. Для этого подбор «контролей» должен проводиться из той же популяции, что и «случаи», желательно в тот же самый период времени. Например, и «случаи», и «контроли» должны быть набраны из людей, поступивших в одну больницу, или обслуживающихся в одной поликлинике, или проживающих в одном районе, или работающих на одном предприятии. При недостаточной сопоставимости «случаи» и «контроли» могут различаться по тяжести состояния, сопутствующей патологии, социальному статусу, наличию вредных привычек, использованию лекарственных средств, влияющих на состояние здоровья и пр. [12]. Для уменьшения ошибки отбора используется метод подбора пар, который заключается в индивидуальном подборе каждому участнику группы «случаи», соответствующему ему по набору отличительных признаков участника контрольной группы [13]. В итоге исследователи получают примерно одинаковые группы сравнения с единственным различием: наличие или отсутствие изучаемой болезни.

Одна из систематических ошибок отбора, по которой полученные в исследовании результаты могут не верно отражать истинный результат, может быть обусловлена действием неизвестного или неучтенного фактора, который способен влиять одновременно как на исход, так и на изучаемый фактор заболевания. Такой фактор называется «спутывающим или вмешивающимся фактором» или «спутывающей переменной» (конфаундером) [14].

Примером может служить исследование, изучающее связь между очередностью рождения ребенка (ребенок, родившийся первым по счету, 2-м, 3-м и т. д.) и наличием у него синдрома Дауна. В этом исследовании возраст матери будет спутывающей переменной, так как он одновременно влияет и на исход — более высокий возраст матери напрямую связан с вероятностью развития синдрома

Дауна у ребенка, и он также связан с очередностью рождения — каждый следующий ребенок, за исключением двойни, рождается, когда мать старше, чем она была на момент рождения 1-го ребенка.

Присутствие спутывающих факторов может быть или не быть распознано. В результате, выводы, полученные на основании наблюдательных исследований, могут не отражать действительного эффекта применения исследуемого вмешательства.

Ретроспективным исследованиям характерны систематические **ошибки на этапе сбора информации и ошибки памяти**. В исследовании типа «случай-контроль» поиск причинно-следственных связей всегда идет в направлении от следствия к предполагаемой причине, т. е. ретроспективно. При проведении ретроспективного исследования на момент его начала исследователь уже имеет информацию об интересующем его исходе и собирает информацию о событиях (возможных факторах риска), которые имели место в прошлом участников. Источником информации в данном исследовании выступают истории болезни или амбулаторные карты, находящиеся в организациях здравоохранения (т. е. вторичная информация), а также воспоминания пациентов, их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования. И с этим связано возникновение информационных систематических ошибок и ошибок памяти. Зарегистрированные в медицинских документах данные собирались для других целей и задач, исследователь не участвовал в их сборе и чаще всего не знает, кем и когда собиралась информация. Архивная информация может не в полной мере соответствовать цели проводимого исследования, может быть собрана некачественно, часть данных может отсутствовать. Информация, собранная со слов людей, может недостаточно точно отражать события прошлого. Может иметь значение и избирательность памяти больного и здорового человека. Например, больной лучше, чем здоровый, может вспомнить события, потенциально связанные с возникновением заболевания, и не вспомнить о некоторых фактах, представляющих интерес для исследователя. Ошибки памяти особенно актуальны, если они касаются информации о воздействии изучаемого фактора риска, что является главным недостатком всех ретроспективных исследований [5].

Наряду с ошибками выборки, ошибками отбора и ошибками сбора информации исследования «случай-контроль» не защищены и от случайных ошибок, что в целом создает много возможностей альтернативных объяснений полученным результатам. По этой причине доказательность этого типа исследований не очень высока.

Результатом исследования является формулировка гипотез о факторах риска заболеваний и состояний. Эти гипотезы затем должны быть подтверждены в более точных когортных исследованиях.

Несмотря на то, что дизайн исследования «случай-контроль» не дает возможности доказать наличие причинно-следственной связи, исследования этого типа являются единственно подходящими для изучения факторов риска редких заболеваний [7].

ДИЗАЙН И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Когортные исследования также являются наблюдательными, т. е. данные собираются путем наблюдения за событиями без вмешательства исследователя [8].

Целью исследования являются поиск и выявление неизвестных последствий воздействия предполагаемых факторов риска на здоровье человека и изучение связи между ними. Для выполнения исследования из генеральной совокупности (популяции) отбирают группу лиц (когорту), которая должна представлять собой репрезентативную выборку популяции. Под когортой понимают группу людей, объединенную общими характеристиками или опытом в течение определенного периода времени, в которой ожидается возникновение новых случаев болезни. Объединяющей характеристикой может быть проживание людей в одном городе, подверженность воздействию вредных веществ, прохождение определенной медицинской процедуры, отношение к представителям одной профессии или социальной группы, факт рождения в определенный период времени и т. п. Исследуемую когорту составляют люди, подвергающиеся влиянию изучаемого фактора риска, а контрольную когорту — люди, на которых изучаемый фактор не действовал [15]. Контрольная группа подбирается из той же популяции, из которой составляется когорта, или это может быть другая когорта лиц, которые, как считается, мало или вообще не подвергались изучаемому воздействию, но в остальном по всем характеристикам максимально похожи с исследуемой группой. Эти когорты наблюдают в течение некоторого периода времени, чтобы выяснить, к каким исходам может привести данный фактор риска. Обязательным условием включения людей в исследуемую и контрольную когорты является отсутствие изучаемого заболевания у всех из них на момент начала наблюдения.

Далее обе группы сравнивают по частоте развития заболевания, определяют показатель относительного риска, величина которого свидетельствует о связи фактора риска с вероятностью исхода, и оценивают статистическую значимость различий.

Когортные исследования называются *проспективными*, если поиск причинно-следственных связей идет в направлении от причины к предполагаемому следствию. Другими словами, за когортой наблюдают с момента начала исследования, когда заболевания еще нет, и продолжают в течение времени, достаточном для развития предполагаемого исхода. При этом исследователь не может заранее знать его итоги, что исключает субъективизм в подборе исследуемых. В этом случае источником информации являются данные, которые предполагается получать в ходе исследования и которые исследователи регистрируют сами, а поэтому они более надежны и больше соответствуют целям исследования.

Когортные исследования могут быть и ретроспективными, когда на момент его начала исследователь уже чаще всего имеет информацию об интересующем его исходе и собирает информацию о событиях, которые имели место в прошлом этих людей, но формирование групп, тем не менее, осуществляется в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска. Как и в других ретроспективных исследованиях, информация собирается по архивным документам (истории болезни, анкеты, результаты опроса участников и т. д.). Исследователь анализирует эти данные группы в прошлом, прослеживая развитие заболеваемости или смертности для всех членов исследуемой группы вплоть до настоящего времени [15].

Когортные исследования не свободны от действия систематических и случайных ошибок. **Ошибки, связанные с репрезентативностью** когорты, могут возникать, если ее

состав недостаточно полно соответствует той популяции, из которой она была выбрана [16]. Такая ситуация возможна, например, при формировании когорты из числа посетителей определенного медицинского центра, куда пациенты могут попасть не случайно, а в силу близкого проживания, или могут направляться в связи с более тяжелым состоянием либо в силу возможности оплачивать медицинские услуги, в то время как общая популяция включала не только пациентов медицинских центров, но также и больных городских стационаров, и поликлиник. Различия могут касаться возраста, пола, социально-экономического статуса, бытовых условий, состояния здоровья и т. д. Нередко бывает трудно обобщить результаты даже крупных КИ. Например, трудно определить степень репрезентативности богатого американского городка Фрамингем (Фрамингемское исследование факторов риска ИБС) хотя бы для населения США или степени репрезентативности исследования, проводимого на британских врачах хотя бы для представителей других профессий в Великобритании (исследование связи между курением и развитием рака легких).

На возможность перенесения полученных в исследовании данных на исходную популяцию, а также на популяции, имеющие схожие характеристики, оказывает влияние правильное определение численности когорты. Чем больше ее размер, тем точнее получаемые данные, тем больше они соответствуют генеральной совокупности [17].

Ошибки информации и памяти при проведении когортных исследований с ретроспективным сбором информации, как и при других ретроспективных исследованиях, состоят в том, что события прошлого сложно реконструировать без искажений. Часть документов, свидетельствующих о воздействии, например, вредного фактора в прошлом, может быть утеряна, а воспоминания родственников неточны. Ошибки сбора информации и памяти приводят к маскировке эффекта воздействия и искажению выводов.

Еще одной ошибкой проспективных когортных исследований является **ошибка выбывания из исследования**. В зависимости от изучаемого заболевания проспективные когортные исследования могут длиться достаточно долго: годы и даже десятилетия. При такой продолжительности наблюдений часть пациентов может «выпасть» из исследования вследствие переезда на другое место жительства, отказа от участия, смерти, потери контактов и других причин. Уменьшение численности когорт связано со снижением статистической мощности и, как следствие, с уменьшением надежности исследования. Считается, что потеря более 10% от размера когорты делает результаты исследования сомнительными, а выбывание более 20% участников приводит к их недостоверности [9, 18].

При проведении когортных исследований, как и при других дизайнах, могут возникать **ошибки отбора**, к которым относятся все факторы, помимо изучаемых, которые при неравномерном распределении между исследуемой и контрольной когортами способны приводить к их несопоставимости и оказывать влияние на результаты исследования. Примерами может служить различия по лечению, по числу посещений врача или любым другим параметрам. К значимым различиям групп сравнения может привести включение больных в исследование в разное время. Например, при смешанных ретроспективно-проспективных исследованиях могут быть не учтена разница в сроках и точности постановки

диагноза, а также подходах к терапии в прошлом, скажем, 15 лет назад, и в настоящее время. В этом случае изменения в исходах могут в большей степени объясняться разницей в оценке тяжести заболевания, чем в эффекте лечения.

Среди факторов, которые могут стать источником систематической ошибки, можно выделить неучтенные или неизвестные спутывающие факторы (конфаундеры). В результате действия спутывающих факторов эффект изучаемого фактора может быть переоценен или недооценен. Для исключения влияния известных конфаундеров обе группы должны быть максимально сопоставимы по как можно большему количеству параметров, за исключением исследуемых [19]. Существуют приемы, позволяющие при анализе данных учесть влияние всех факторов, о существовании которых нам известно. Но даже после всех поправок могут остаться неучтенными те спутывающие переменные, о существовании которых мы просто не догадываемся. Баланс неизвестных конфаундеров достигается с помощью рандомизации. Но в когортных исследованиях рандомизацию провести нельзя, поскольку наблюдательный подход к изучению связей между событиями исключает случайное распределение людей в сравниваемые группы.

Невозможность контроля неизвестных конфаундеров является серьезным недостатком, который отличает наблюдательные исследования от рандомизированного эксперимента. К сожалению, полностью устранить этот недостаток наблюдательных исследований невозможно. Отсюда и неполная степень доказательности наблюдательных исследований, в частности и когортных [14].

Несмотря на то что проспективные когортные исследования не исключают всех возможных ошибок, они являются наиболее доказательными среди наблюдательных исследований и точнее отражают причинно-следственные отношения. Когортный дизайн является наилучшим видом исследования в случаях, когда необходимо изучить влияние потенциально вредных факторов риска на возникновение болезни, т. е. в случаях, когда проведение эксперимента на людях невозможно.

ДИЗАЙН И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) — это экспериментальное исследование, в котором исследователь моделирует клиническую ситуацию, в наилучшей степени подходящей для изучения причинно-следственных отношений между изучаемыми явлениями. Экспериментальные исследования, как правило, проводятся для проверки причинно-следственных гипотез при изучении эффективности различных методов лечения и профилактики, как медикаментозных, так и немедикаментозных. В экспериментальных исследованиях этически приемлемо изучать только воздействия факторов, которые, как предполагается, приносят пользу пациенту, поэтому искусственное вмешательство в естественный ход событий происходит за счет или устранения подозреваемых факторов, вызывающих болезни, или за счет назначения лекарственных средств, методов или мероприятий, способных благоприятно воздействовать на изучаемое заболевание [20–22].

Дизайн РКИ во многом напоминает дизайн когортных исследований. Из генеральной совокупности (популяции)

согласно строгим критериям включения и невключения отбирают группу лиц, которая должна представлять собой репрезентативную выборку популяции. Затем пациенты, включенные в исследование, случайным образом, т. е. независимо от воли исследователя, распределяются в группу исследования (получают изучаемое вмешательство) и группу контроля (получают плацебо или известное вмешательство с доказанной эффективностью). В период исследования за участниками проводят планомерное наблюдение с регистрацией их субъективного и объективного состояния. В конце исследования проводится оценка различий результатов обеих групп сравнения и оценивается их статистическая значимость.

Экспериментальные исследования могут быть проспективными, ретроспективными и смешанными (исследование с историческим контролем). При проспективном исследовании сбор и регистрацию информации о пациенте проводит сам исследователь, при ретроспективном — информация собирается по архивным медицинским документам или опросам больных, что снижает ее надежность.

Дизайн РКИ отличается от других видов исследований возможностью проведения процедуры рандомизации. Именно рандомизация позволяет нивелировать значимость большинства систематических ошибок, которые встречаются при проведении КИ. Сюда относятся **систематические ошибки, создающие дисбаланс групп сравнения, включая конфаундинг**. Именно поэтому вероятность того, что полученные результаты не являются следствием действия изучаемого вмешательства, а имеют альтернативное объяснение, очень низка. Однако это справедливо только в том случае, если исследователь не нарушает основной принцип рандомизации, который заключается в том, что каждый член выборки должен иметь равные шансы попасть как в группу исследования, так и в группу контроля [23]. Примером неправильно проведенной рандомизации является отбор больных в группу сравнения по показаниям, по порядку отбора, по дням недели, по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. Эти основания сами вносят в процесс формирования групп сравнения систематическую ошибку. Лучше всего пользоваться таблицей случайных чисел, методом конвертов или путем централизованного компьютерного распределения вариантов лечения. При нарушении принципа равных шансов равномерное распределение влияния систематических ошибок не происходит и доказательность такого исследования опускается до уровня когортного наблюдения [20].

Рандомизированные исследования с историческим контролем считаются менее точными по сравнению с проспективными из-за **ошибок при сборе информации и ошибок памяти**, а также из-за возможных различий в критериях диагностики и точности обследования больных контрольной группы. **Систематическая ошибка, связанная с выбыванием** больных из исследования при его длительном проведении, требует коррекции на этапе оценки результатов.

В рандомизированных исследованиях не полностью исключаются **ошибки выборки**, снижающие возможность обобщать полученные результаты на более широкую популяцию больных. Например, большинство РКИ делаются на относительно молодых больных без сопутствующих заболеваний, а изученные в этих условиях лекарственные средства потребляют люди старшего возраста, как правило, страдающие целым набором

заболеваний. Низкой репрезентативностью обладают рандомизированные исследования, проведенные на селективных группах. Использование селективных групп оправдано при изучении нового лекарственного препарата с целью подтверждения его фармакологической активности и определения его безопасных доз на первых фазах КИ.

Некоторые **систематические ошибки, связанные с позитивным ожиданием** больных от участия в КИ (плацебо эффект), желательно выявлять и устранять на этапе отбора. Это необходимо поскольку неодинаковые ожидания пациентов в сравниваемых группах могут в значительной мере повлиять на результаты исследования. Психологические установки и ожидания возникают не только у больных, но и у медицинского персонала, проводящего исследование, что может проявиться предвзятостью исследователя при отборе больных и субъективностью в оценках пограничных результатов исследования. Для исключения этих психологических влияний необходимо ограничить информированность исследователей о назначаемых лекарственных средствах в группах сравнения (слепые, двойные слепые исследования). Показано, что отсутствие двойного ослепления может преувеличивать эффективность лекарственных средств в среднем на 15–20%. [21]. Применение слепого метода в отношении больных, врачей, исследователей, оценивающих клинические исходы, и даже статистиков позволяет заметно снизить вероятность возникновения систематической ошибки такого типа.

Несмотря на рандомизацию, сравниваемые группы могут быть неодинаковыми из-за недостаточного размера выборки и связанным с этим усилением влияния **случайной ошибки**. Вероятность случайной ошибки также повышается при высокой гетерогенности (неоднородности) популяции, из которой составляется выборка. Поэтому небольшие РКИ или РКИ, проведенные только в одном медицинском центре, как правило, обладают недостаточной репрезентативностью (неоднородность выборки), пониженной внутренней валидностью (дисбаланс сравниваемых групп) и недостаточной надежностью (повышенная вероятность случайной ошибки). Поскольку случайная ошибка и гетерогенность выборки уменьшаются при увеличении ее размера, доверие к крупным многоцентровым РКИ всегда выше. Для большей надежности с целью доказательства причинно-следственной связи результаты РКИ необходимо перепроверять много раз. Желательно, чтобы исследование было повторено разными исследователями на многих отличающихся выборках, в разное время, при различных условиях. Полностью исключить влияние случайной ошибки нельзя, поэтому всегда есть 5-процентная вероятность того, что полученный в исследовании результат будет обусловлен стечением случайных обстоятельств [24].

Несмотря на возможные проблемы, правильно спланированные и проведенные РКИ позволяют получить высокодостоверные выводы и являются золотым стандартом доказательных КИ.

СТРУКТУРА И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА

Именно в связи с тем, что даже РКИ не до конца точны, были разработаны методы доказательной медицины, такие как систематические обзоры, включающие или не включающие метаанализ.

Систематический обзор (СО) представляет собой аналитическое исследование имеющихся в литературе аналитических наблюдательных и экспериментальных исследований и служит инструментом вторичного анализа научных публикаций.

Исследование начинается с формулировки клинического вопроса, на который хотят получить ответ. Обычно он касается эффективности методов лечения, профилактики или диагностики. Затем проводятся поиск и отбор наилучших работ, которые исследуют одну и ту же проблему, схожи по структуре исследования, обладают наиболее сильным дизайном и выполнены наиболее тщательным образом. Отбор исследований базируется на определенных, четких критериях включения и исключения, которые должны быть обоснованы и определены заранее. Затем проводят обобщение результатов всех исследований, прошедших отбор, и на основании этих обобщенных результатов формулируется ответ на поставленный клинический вопрос. Он может быть выражен как подтверждение наличия причинно-следственной связи, или ее отрицание или возможна ситуация, когда качественно проведенных первичных исследований недостаточно, чтобы дать однозначный ответ на поставленный вопрос [25].

Источником информации для СО служат все обнаруженные опубликованные аналитические наблюдательные и экспериментальные исследования, касающиеся изучаемого клинического вопроса. Обычно поиск данных проводят в электронных информационных базах данных, в которых включаются только материалы, отвечающие определенным критериям методологического качества. К ним в первую очередь относятся Medline, Embase, Cochrane Library, отечественная база данных eLibrary.ru.

Однако не все исследования могут быть включены в СО, поскольку СО обобщает результаты только относительно однородных исследований. Считается неправомерным обобщение результатов исследований, существенно различающихся по характеристикам пациентов, по различным аспектам применения сравниваемых ЛС, а также по критериям оценки изучаемого исхода, так как эти различия повышают неоднородность (гетерогенность) обобщаемых данных и снижают достоверность выводов.

СО может включать применение статистического метода, который дает возможность обобщить результаты нескольких первичных исследований, как если бы это было одно крупное исследование, и сделать на их основании общий статистический вывод. Такой метод называется метаанализом. Объединение исследований обеспечивает большую выборку для анализа и большую статистическую мощность. Это позволяет повысить точность оценки эффекта анализируемого вмешательства и поднимает доказательность данных систематического обзора с метаанализом на более высокий уровень, чем у отдельных экспериментальных или описательных исследований. Метаанализ может обнаружить эффект, который отдельные эксперименты не обнаружили из-за нехватки статистической мощности (малое число участников в каждом из них по отдельности), а также помогает сделать общий вывод на основе нескольких исследований, давших разные и даже противоречивые результаты [26, 27].

Несмотря на все достоинства, метаанализ также не свободен от влияния систематических ошибок и может содержать ложные выводы. Среди них такие систематические ошибки, как ошибки включения работ в СО и публикационное смещение [28].

Ошибки включения отражают низкое качество систематического обзора. Известно, что качество метаанализа существенно зависит от качества включенных в него исходных исследований и статей, то есть от качества самого систематического обзора, на основании которого он проводится. Метаанализ несет в себе систематические ошибки всех тех первичных работ, из которых он состоит. В случаях, когда публикуемая научная литература отражает ложные утверждения, проведенный на ее основе метаанализ также подтвердит ложные результаты.

Публикационное смещение возникает вследствие того, что некоторые проведенные исследования, результаты которых не выявили статистически значимой разницы между группами сравнения или не отличаются от уже известных данных, остались неопубликованными, и, следовательно, не могли быть включены в метаанализ. Тогда доля публикаций с положительными результатами становится больше, чем есть на самом деле, что приводит к переоценке усредненного эффекта.

Нарушение методологии проведения СО — недостаточно полный поиск данных, несоблюдение строгих критериев отбора и включение исследований низкого качества, ведет к накоплению систематических ошибок и снижает достоверность результатов СО. Так, большое высококачественное РКИ может дать более надежные результаты, чем метаанализ нескольких маленьких.

Тем не менее, систематические обзоры и метаанализы высокого качества являются основой аналитической базы доказательной медицины и очень ценным инструментом при принятии решения о выборе наиболее эффективных и безопасных методов лечения и профилактики.

ИЕРАРХИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время для формирования клинических рекомендаций по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации используются результаты КИ различного дизайна. Для ориентации в относительной силе их доказательности была предложена иерархия доказательств, которую можно определить, как ранжирование различных дизайнов КИ по степени их подверженности систематическим ошибкам [29]. На вершине иерархии находится метод с наибольшей свободой от системного смещения, что с большой уверенностью предполагает, что истинный эффект близок к полученному в исследовании. В основании иерархии находятся виды исследований, не свободные от влияний многих систематических ошибок, что значительно снижает уверенность в истинности полученных в этих исследованиях результатов.

В различных странах и крупных медицинских организациях разработаны и используются классификации уровней доказательности, имеющие некоторые различия в протоколах оценки КИ. В Российской Федерации оценка уровней достоверности КИ, включаемых в клинические рекомендации, проводится на основании результатов одного или нескольких КИ наиболее высокого ранга в соответствии с единой шкалой, предусмотренной требованиями, утвержденными приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103н.

Уровень достоверности доказательств (УДД) трактуется как степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [30]. Выделяют пять уровней достоверности доказательств (табл. 1).

Таблица 1. Шкала определения уровней достоверности доказательств (УДД) для лечебных, реабилитационных и профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5)
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (за исключением РКИ с применением метаанализа)
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Доклинические исследования (с обоснованием механизма действия вмешательства) или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала определения уровня убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (при одновременном выполнении двух условий): <ul style="list-style-type: none"> • все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, • все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, • их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	Условная рекомендация (при выполнении хотя бы одного из условий): <ul style="list-style-type: none"> • не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, • не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, • их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	Слабая рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (при выполнении хотя бы одного из условий): <ul style="list-style-type: none"> • все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, • все исследования имеют низкое методологическое качество, • их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

В свою очередь сформулированные на основании результатов КИ рекомендации также ранжируются по **уровню их убедительности** (УУР), которая определяется как степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Определение уровня убедительности рекомендаций строится на оценке методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД, и важности исходов.

Методологическое качество КИ оценивается по соответствующим балльным вопросам, разработанным отдельно для СО, РКИ, когортных исследований и исследований «случай-контроль». Результаты КИ считаются согласованными, если во всех КИ выявлено одинаковое направление эффекта и, как следствие, сделаны одинаково направленные выводы, то есть преимущество вмешательства А перед вмешательством В выявлено во всех КИ наиболее высокого дизайна [31]. Важность (значимость) исходов по результатам КИ определяется как важные и неважные. К важным исходам относятся: все клинические исходы («твердые конечные точки»), суррогатные исходы, оцененные по валидизированным шкалам, суррогатные исходы, для которых доказана ассоциированность с клиническими исходами по результатам КИ. К неважным исходам относятся суррогатные исходы при отсутствии КИ, подтверждающих ассоциированность с клиническими исходами («твердыми конечными точками»). Это показатели невалидизированных клинических шкал, лабораторные показатели, субъективные оценки пациентов (в том числе по визуальным аналоговым шкалам), продолжительность симптомов.

Оценка уровня убедительности рекомендаций для диагностических, лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий также проводится в соответствии с единой шкалой, предусмотренной требованиями, утвержденными приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103н. По убедительности выделяют рекомендации сильного,

условного и слабого уровней, которые обозначаются буквами латинского алфавита А, В, С (табл. 2).

Правильная оценка уровней убедительности рекомендаций и уровней достоверности КИ, на которых построены рекомендации, должна обеспечивать их высокую научную обоснованность, что соответствует требованиям медицины, основанной на доказательствах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве инструмента для получения новых знаний в области медицины применяют различные клинические эпидемиологические исследования, предназначенные для достижения различных целей и задач. КИ различаются по своей структуре и точности, с которой они способны оценивать причинно-следственные связи между явлениями. Поэтому к оценке достоверности их выводов надо подходить с пониманием тех ограничений, которые характерны для различных дизайнов. Точность КИ зависит от влияния многих факторов, которые способны приводить к искажению получаемых результатов по сравнению с их истинными значениями. Влияние этих факторов — систематических и случайных ошибок — позволяет делать альтернативные выводы о причинах обнаруженных различий. Дизайны различных КИ допускают влияние большего или меньшего числа таких факторов, что отражается на достоверности результатов КИ. Ни одно исследование не свободно от действия систематических и случайных ошибок. Однако наблюдательные исследования подвержены им в большей степени, чем экспериментальные. Это объясняется тем, что в силу особенностей дизайна наблюдательные исследования не могут контролировать ошибки, связанные с возможной несопоставимостью групп сравнения. Они способны выявлять наличие статистической связи между явлениями, но доказать, что связь носит причинно-следственный характер, могут только РКИ. Точность РКИ может быть повышена с помощью систематических обзоров с метаанализом.

Литература

1. Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Воронина В. П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 73–76.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Изд-во «Практика», 1999; 459 с.
3. Беграмбекова Ю. Л. Методология анализа клинических исследований и определения их связей с клинической действительностью. Часть I. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 4 (11): 69–75.
4. Everitt BS, Howell DC. Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2005; 1451–62.
5. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG и др. Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21 (3): 173–208. DOI 10.15690/vsp.v21i3.2426.
6. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Клинические исследования по оценке лекарственной терапии. Виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17 (2): 249–255.
7. Баврина А. П. Наблюдательные эпидемиологические исследования и особенности представления результатов в научном отчете. Медицинский альманах. 2021; 2 (67): 83–89.
8. Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Дизайн медицинского исследования. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 5 (65): 13. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang, ru. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-13>.
9. Simpson MR. Kohortstudier [Cohort studies]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Oct 25; 141 с. Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0511. PMID: 34726047.
10. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. Наука и здравоохранение. 2015; 4: 5–17.
11. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. BMJ. 2016 Feb 25; 352: i969. DOI: 10.1136/bmj.i969. PMID: 26916049; PMCID: PMC4770817.
12. Котеров А. Н. Критерии причинности в медикобиологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации. Радиационная биология. Радиоэкология. 2019; 59 (1): 5–36. DOI: org/10.1134/S0869803119010065.
13. Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S. Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. Eur J Epidemiol. 2018 Jan; 33 (1): 5–14. DOI: 10.1007/s10654-017-0325-0. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101596; PMCID: PMC9188848.
14. Thoresen M. Konfundering — et tilbakevendende problem [Confounding — a recurring problem]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018 Feb 5; 138 (3). Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0795. PMID: 29411587.
15. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clin Pract. 2009; 113 (3): c214–7. DOI: 10.1159/000235241. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690438.
16. Холматова К. К., Харькова О. А., Гржибовский А. М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. Экология человека. 2016; 4: 56–64.
17. Cortegiani A, Absalom AR. Importance of proper conduct of clinical trials. Br J Anaesth. 2021 Feb; 126 (2): 354–356. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.030. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33121749.
18. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Apr; 97 (4): 407–416. DOI: 10.1111/aogs.13319. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29415329.
19. Pripp AH. Matching i kohortstudier [Matching in cohort studies]. Tidsskr Nor Laegeforen. Norwegian. 2020 Jan 27; 140 (2). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0308. PMID: 32026854.
20. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. Chest. 2020 Jul; 158 (1S): S79–S87. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.013. PMID: 32658656; PMCID: PMC8176647.
21. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. Trials. 2015; 16: 495. DOI 10.1186/s13063-015-1023-4.
22. Петровская Ю. А., Огородова Л. М., Петровский Ф. И. Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований? Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (4): 343–348. DOI: org/10.15690/pf.v15i4.1949.
23. Dodd S, White IR, Williamson P. A framework for the design, conduct and interpretation of randomised controlled trials in the presence of treatment changes. Trials. 2017; 18 (1): 498–510. DOI: 10.1186/s13063-017-2240-9.
24. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Apr; 97 (4): 380–387. DOI: 10.1111/aogs.13309. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29377058.
25. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. Acta Med Port. 2019 Mar 29; 32 (3): 227–235. Portuguese. DOI: 10.20344/amp.11923. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946795.
26. Zwahlen M, Renehan A, Egger M. Meta-analysis in medical research: potentials and limitations. Urol Oncol. 2008 May-Jun; 26 (3): 320–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2006.12.001. Epub 2007 Nov 7. PMID: 18452828.
27. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2018 Sep; 74 (3): 785–794. DOI: 10.1111/biom.12817. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141096; PMCID: PMC5953768.
28. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Ghersi D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS One. 2008 Aug 28; 3 (8): e3081. DOI: 10.1371/journal.pone.0003081. PMID: 18769481; PMCID: PMC2518111.
29. Stegenga, J. Down with the Hierarchies. Topoi. 2014; 33 (2): 313–322.
30. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/.
31. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Железнякова И. А., Сухоруких О. А., Хачатрян Г. Р., Галеева Ж. А. [и др.]. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. Онкопедиатрия. 2014; 4 (4): 246–259.

References

1. Martsevich Slu, Drozdova Llu, Voronina VP. Zdorov'e i obrazovanie vracha: dve sostavliaiushchie uspekha. Ratsional'naia Farmakoterapiia v Kardiologii. 2010; 6 (1): 73–76. Russian.
2. Glants S. Mediko-biologicheskaja statistika. M.: Izd-vo «Praktika», 1999; 459 p.
3. Begrambekova lu L. Metodologija analiza klinicheskikh issledovaniij i opredeleniia ikh sviazei s klinicheskoi deistvitel'nost'iu. Chast' I. Kardiologija: Novosti. Mneniia. Obuchenie. 2016; 4 (11): 69–75. Russian.
4. Everitt BS, Howell DC. Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2005; 1451–62.
5. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Povyshenie kachestva otchetov o nabliudatel'nykh issledovaniakh v epidemiologii (STROBE): raz'iasneniia i utochneniia. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2022; 21 (3): 173–208. DOI 10.15690/vsp.v21i3.2426. Russian.
6. Martsevich Slu, Kutishenko NP, Lukina luV, Lukianov MM, Drapkina OM. Klinicheskie issledovaniia po otsenke lekarstvennoi

- terapii. Vidy, dostovernost' rezul'tatov, mesto v sovremennoi dokazatel'noi meditsine. Ratsional'naia Farmakoterapiia v Kardiologii. 2021; 17 (2): 249–255. Russian.
7. Bavrina AP. Nabludatel'nye epidemiologicheskie issledovaniia i osobennosti predstavleniia rezul'tatov v nauchnom otchete. Meditsinskii al'manakh. 2021; 2 (67): 83–89. Russian.
 8. Narkevich AN, Vinogradov KA. Dizain meditsinskogo issledovaniia. Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia. 2019; 5 (65): 13. Available from URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang,ru>. DOI: 10.21045/2071–5021–2019–65–5–13. Russian.
 9. Simpson MR. Kohortstudier [Cohort studies]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Oct 25; 141. Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0511. PMID: 34726047.
 10. Grijbovskii AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Case-control studies in health sciences. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2015; 4, 5–17. Russian.
 11. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. BMJ. 2016 Feb 25; 352: i969. DOI: 10.1136/bmj.i969. PMID: 26916049; PMCID: PMC4770817.
 12. Koterov A N. Kriterii prichinnosti v medikobiologicheskikh distsiplinakh: istoriia, sushchnost' i radiatsionnyi aspekt. Soobshchenie 1. Postanovka problemy, poniatie o prichinakh i prichinnosti, lozhnye assotsiatsii. Radiatsionnaia biologiiia. Radioekologiiia. 2019; 59 (1): 5–36. DOI: org/10.1134/S0869803119010065. Russian.
 13. Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S. Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. Eur J Epidemiol. 2018 Jan; 33 (1): 5–14. DOI: 10.1007/s10654–017–0325–0. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101596; PMCID: PMC9188848.
 14. Thoresen M. Konfundering — et tilbakevendende problem [Confounding — a recurring problem]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018 Feb 5; 138 (3). Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0795. PMID: 29411587.
 15. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clin Pract. 2009; 113 (3): c214–7. DOI: 10.1159/000235241. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690438.
 16. Kholmatova KK, Khar'kova OA, Grzhibovskii AM. Osobennosti primeneniia kogortnykh issledovaniia v meditsine i obshchestvennom zdravookhraneni. Ekologiiia cheloveka. 2016; 4: 56–64. Russian.
 17. Cortegiani A, Absalom AR. Importance of proper conduct of clinical trials. Br J Anaesth. 2021 Feb; 126 (2): 354–356. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.030. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33121749.
 18. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Apr; 97 (4): 407–416. DOI: 10.1111/aogs.13319. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29415329.
 19. Pripp AH. Matching i kohortstudier [Matching in cohort studies]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2020 Jan 27; 140 (2). Norwegian. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0308. PMID: 32026854.
 20. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. Chest. 2020 Jul; 158 (1S): S79–S87. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.013. PMID: 32658656; PMCID: PMC8176647.
 21. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. Trials. 2015; 16: 495. DOI 10.1186/s13063–015–1023–4.
 22. Petrovskaya YuA, Ogorodova LM, Petrovskiy FI. Principles of Decision Making on the Prescription of Medicines. What else Do You Need to Know when Interpreting the Results of Clinical Trials? Pediatric pharmacology. 2018; 15 (4): 343–348. DOI: org/10.15690/pf.v15i4.1949. Russian.
 23. Dodd S, White IR, Williamson P. A framework for the design, conduct and interpretation of randomised controlled trials in the presence of treatment changes. Trials. 2017; 18 (1): 498–510. DOI:10.1186/s13063–017–2240–9.
 24. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Apr; 97 (4): 380–387. Available from URL: DOI: 10.1111/aogs.13309. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29377058.
 25. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. Acta Med Port. 2019 Mar 29; 32 (3): 227–235. Portuguese. DOI: 10.20344/amp.11923. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946795.
 26. Zwahlen M, Renehan A, Egger M. Meta-analysis in medical research: potentials and limitations. Urol Oncol. 2008 May-Jun; 26 (3): 320–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2006.12.001. Epub 2007 Nov 7. PMID: 18452828.
 27. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2018 Sep; 74 (3): 785–794. DOI:10.1111/biom.12817. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141096; PMCID: PMC5953768.
 28. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Gherzi D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS One. 2008 Aug 28; 3 (8): e3081. DOI: 10.1371/journal.pone.0003081. PMID: 18769481; PMCID: PMC2518111.
 29. Stegenga J. Down with the Hierarchies. Topoi. 2014; 33 (2): 313–322.
 30. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 28.02.2019 № 103n "Ob utverzhdenii poriadka i srokov razrabotki klinicheskikh rekomendatsii, ikh peresmotra, tipovoi formy klinicheskikh rekomendatsii i trebovaniia k ikh strukture, sostavu i nauchnoi obosnovannosti vkluchaemoi v klinicheskie rekomendatsii informatsii". Available from URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/.
 31. Omelianovskii VV, Avksenteva MV, Zhelezniakova IA, Sukhorukikh OA, Khachatryan GR, Galeeva ZhA, et al. Klinicheskie rekomendatsii kak instrument povysheniia kachestva meditsinskoi pomoshchi. Onkopediatriia. 2014; 4 (4): 246–259. Russian.

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ OFF-LABEL ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Я. Г. Северова ✉, Н. В. Теплова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся этической стороны применения off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции, в том числе и в ключе проведения клинических исследований с данными лекарственными средствами. Помимо этого в данной работе затронут вопрос применения лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции в настоящее время и связанные с этим этические принципы. Основная проблема данного обзора заключается в этическом вопросе поиска пользы применения препаратов не по инструкции при экстренных и жизнеугрожающих состояниях, таких как COVID-19. Также уточняется этическая роль добровольного информированного согласия как на проведение клинических исследований, так и в целом на назначение off-label препаратов. Для решения данной проблемы было предложено несколько вариантов, представленных в данном обзоре.

Ключевые слова: off-label, COVID-19, коронавирусная инфекция, применение не по инструкции, медицинская этика

Вклад авторов: Я. Г. Северова разработала концепцию и структуру статьи, изучила литературные источники, подготовила текст статьи; Н. В. Теплова внесла вклад в разработку концепции статьи, вела научное руководство, доработала текст и окончательно утвердила его к публикации.

✉ **Для корреспонденции:** Ярославна Геннадьевна Северова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия; yaroslavna.sev@gmail.com

Статья поступила: 25.07.2022 **Статья принята к печати:** 26.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.055

ETHICAL ISSUES OF THE OFF-LABEL USE OF DRUGS FOR TREATMENT OF COVID-19

Severova YaG ✉, Teplova NV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article discusses the issues related to the ethical aspects of the off-label use of medications for treatment of coronavirus infection, including in terms of conducting clinical trials of these medications. Furthermore, the article raises the issue of using drugs for treatment of coronavirus infection at the moment and discusses the related ethical principles. The major issue of this review is the ethical aspect of the search for benefits of using drugs not according to instructions in patients with emergencies and life-threatening conditions, such as COVID-19. The ethical role of the informed consent in both clinical trials and off-label prescription of drugs in general is also clarified. Several options provided in this review are proposed to address this issue.

Keywords: off-label, COVID-19, coronavirus infection, use not according to instructions, medical ethics

Author contribution: Severova YaG developed the concept and the structure of the article, reviewed the literature and wrote the text; Teplova NV contributed to the article concept development, provided academic supervision, finalized the text and approved it before publishing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yaroslavna G. Severova
Ostrovityanov ul. 1, Moscow, 117513, Russia; yaroslavna.sev@gmail.com

Received: 25.07.2022 **Accepted:** 26.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.055

Коронавирусная инфекция является опасной, быстро развивающейся и распространяющейся инфекцией, которая повлекла за собой развитие одной из крупнейших мировых пандемий. По состоянию на сентябрь 2022 г. в Российской Федерации зафиксировано 20 535 057 случаев заражения коронавирусом COVID-19. Это составляет 3,32% от общего количества зараженных, а летальность составляет 1,88% [1].

Важной проблемой здравоохранения на ранних этапах появления COVID-19 было отсутствие эффективных препаратов для лечения и профилактики коронавирусной инфекции, что повлияло на активное использование лекарств off-label, т. е. не по инструкции. Фармакотерапия против коронавирусной инфекции была основана на предположениях врачей, а не на эмпирических данных клинических исследований (КИ). Основная проблема, связанная с назначением и использованием лекарств не по инструкции (off-label), заключается в том, что, хотя их риски для здоровья (основанные на использовании по утвержденным показаниям) в целом предсказуемы, их эффективность по новым показаниям, т. е. для лечения

COVID-19, не была предсказуема и не имела доказательств с точки зрения эффективности и безопасности. Хотя естественно применение не по инструкции подразумевало, прежде всего, получение пользы в виде положительного терапевтического эффекта для пациента.

Ввиду этого цель данной работы — рассмотреть правовые и этические аспекты применения и клинических исследований off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции и пути решения проблем, связанных с применением лекарств не по инструкции.

ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 НЕ ПО ИНСТРУКЦИИ

На сегодняшний день согласно последней версии методических рекомендаций по профилактике и лечению коронавирусной инфекции, а также рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (т. е. применение

с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона (ФЗ) № 323-ФЗ, ФЗ № 61-ФЗ, ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) № 200н, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г. [2].

По данным ВОЗ, использование лекарств off-label оправдано, когда состояние серьезное и есть доказательства потенциальной пользы, при этом нет стандартной терапии, пациенты были проинформированы и дали согласие (по возможности, в письменной форме), а также пациенты находятся под наблюдением по соображениям безопасности [3].

Тем не менее стоит подчеркнуть, что применение лекарств off-label в РФ на законодательном уровне разрешено только для детей согласно ФЗ № 482 «О внесении изменений в ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», список утвержденных заболеваний, в который также входит COVID-19, изложен в Распоряжении Правительства РФ № 1180-Р [4, 5]. Основываясь на данном законе, применение препаратов не по инструкции в рамках правового поля возможно только для лиц до 18 лет, что противоречит данным методических рекомендаций по профилактике и лечению коронавирусной инфекции.

Так или иначе, для применения лекарств off-label у детей необходимо письменное согласие родителей. Касаемо взрослых, согласно юридическим прецедентам, врачи не обязаны информировать пациентов или их семьи об использовании не по назначению при добавлении или замене лекарств в лечение, поскольку существует вероятность, что это повлияет на принятие решения пациентом [6]. Тем не менее «информированное согласие» является основополагающим принципом медицинского права и этики, поэтому врачи должны получить согласие пациента до начала лечения.

Стоит отметить, что с этической точки зрения применение лекарств off-label без результатов КИ для лечения коронавирусной инфекции возможно рассматривать только при экстренных, жизнеугрожающих состояниях, если нет доказанного эффективного лечения; при наличии добровольного информированного согласия; а также документирования всех стадий лечения и при учете активной совместной работы с федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, в ключе фармаконадзора.

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ OFF-LABEL ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Проведение КИ лекарств off-label требует учета определенных этических и научных принципов, этических рекомендаций, а также этического одобрения даже при такой неожиданной и опасной вспышке, как COVID-19. В РФ МЗ опубликовало письмо с разъяснениями по проведению КИ в период действия пандемии коронавируса COVID-19. Согласно тексту письма, в связи со сложной текущей обстановкой могут появиться трудности в выполнении процедур протоколов КИ. В таком случае организаторами КИ лекарственных препаратов

в сотрудничестве с исследователями и локальными этическими комитетами в интересах участников КИ и с учетом гарантии достоверности данных могут вноситься корректировки в стандартные операционные процедуры [7]. Так, в РФ фавипиравир был зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, но о нем чуть позже.

Конечно, МЗ ставит в приоритет безопасность участников КИ и поддержание разумного баланса пользы и риска для субъектов исследования и рекомендует рассмотреть организаторам КИ альтернативные возможности проведения КИ, такие как: изменение методов мониторинга в сторону онлайн (виртуальные посещения, телефонный разговор и т. д.); доставку лекарственных препаратов пациенту на дом; тщательное документирование любых отклонений; защиту вовлеченного персонала.

Так, затрагивая этическую проблему проведения КИ off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции, стоит упомянуть несколько примеров. Например, КИ, в которых исследовался препарат гидроксихлорохин, лечение не показало какого-либо положительного клинического эффекта, а побочные эффекты были почти в два раза выше, чем при лечении плацебо. В этом случае пациенты в группе лечения имели повышенный риск пострадать от вредного воздействия препарата и получили бы минимальную пользу от использования данного препарата [8]. В то же время другая часть пациентов, которые участвовали в других КИ, например, в исследовании ремдесивира, имели более короткое время выздоровления и меньшее количество побочных эффектов [9]. Такая ситуация для группы, например, гидроксихлорохина, была бы «упущенной возможностью», в сравнении с участниками, принимавшими участие в других КИ, которые имели более положительные результаты исследования.

Другая проблема заключается в том, что в некоторых случаях пациенты с тяжелыми критическими состояниями заболевания в отделении интенсивной терапии не могут дать устное согласие или имеют очень мало времени для предоставления согласия. В таком случае согласие их родственников или законных представителей не всегда соответствует тому, что хотел бы сам пациент.

Таким образом, для решения этических проблем, связанных с КИ off-label для лечения COVID-19, необходимо внедрение адаптивной модели планирования исследования, т. е. изучение нескольких препаратов в рамках одного КИ, что позволит перевести все группы на лекарственный препарат с наилучшими показателями эффективности и безопасности.

Помимо этого, необходимо более четкое законодательное регулирование КИ в рамках согласия или отказа на участие в исследовании во время пандемий и опасных для жизни состояниях.

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАШИ ДНИ

Как уже ясно из вышесказанного, в начале пандемии COVID-19 отсутствовали данные об эффективном и безопасном лечении, доказанные КИ, в связи с чем медицинское сообщество было вынуждено полагаться на собственный опыт и назначать лекарственные препараты off-label.

Тем не менее, по прошествии уже более двух лет от начала пандемии продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции. На сегодняшний день, согласно рекомендациям МЗ РФ, помимо патогенетической и симптоматической терапии, используется этиотропное лечение. Выделяют несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухцепочечная], умифеновир и интерферон-альфа [2].

Однако рекомендуемые МЗ РФ лекарственные препараты с точки зрения доказательной медицины нельзя считать как минимум эффективными, хотя их использование не является off-label. Для доказательства данного заявления были рассмотрены рандомизированные двойные слепые многоцентровые плацебо-контролируемые КИ фавипиравира. Результаты исследований не показали уменьшение времени выведения вируса или показали лишь незначительную тенденцию к увеличению вирусного клиренса, но при этом не было никакой превосходной терапевтической пользы. Комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить прием из-за бесполезности промежуточного анализа [10, 11].

По данным справочника лекарственных препаратов, инструкция фавипиравира подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению

препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных [12]. Стоит отметить, что лекарственный препарат согласно инструкции применяют в условиях стационара, однако известно немало случаев амбулаторного назначения фавипиравира, что уже является применением не по инструкции.

В таком случае, даже если рассматривать данный препарат, как относительно безопасный, то эффективность по данным КИ не наблюдается и с этической и с медицинской стороны встает вопрос целесообразности применения данного препарата. И хотя лекарство включено в рекомендации по лечению коронавирусной инфекции и не является off-label, его применение нельзя считать достоверным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что назначение препаратов не по инструкции или в ходе клинических испытаний считается неэтичным, пока не будет доказано обратное. Однако стоит отметить, что ввиду пандемии взгляды на назначение off-label могут быть пересмотрены из-за экстренности и отсутствия доказанного лечения. Для соблюдения этических норм необходимо совершенствование законодательной базы применения препаратов off-label, а также внедрение адаптивной модели КИ. Помимо этого, необходимо критически относиться к существующим рекомендациям по лечению и профилактике коронавирусной инфекции.

Литература

1. Сайт проекта Коронавирус Контроль. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus-control.ru>
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)». КонсультантПлюс.
3. World Health Organization (WHO). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>.
4. Закон Российской Федерации «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»» от 30.12.2021 № 482. КонсультантПлюс.
5. Распоряжение правительства «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в Инструкции по его применению» от 16.05.2022 № 1180-р. КонсультантПлюс.
6. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009; 37: 476–486, 396.
7. Письмо «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19» от 27.03.2020 № 20–1/И/2–3651. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
8. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 623–631.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813–1826.
10. AlQahtani M, Kumar N, Aljawder D, Abdulrahman A, Wael MM, Alnashaba F, et al. Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2022 Mar 23;12 (1): 4925.
11. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28 (4): 602–608.
12. Сайт справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vidal.ru>

References

1. Website of the Coronavirus Control project. Available from: <https://coronavirus-control.ru> Russian.
2. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (08/18/2022)». ConsultantPlus. Russian.
3. World Health Organization (WHO). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>.
4. The Law of the Russian Federation «On Amendments to the Law of the Russian Federation “On the basics of public health protection in the Russian Federation”» dated 30.12.2021 No. 482. ConsultantPlus. Russian.
5. Government Decree «On approval of the list of diseases or conditions (groups of diseases or conditions) in which the

- use of a medicinal product is allowed in accordance with the indicators (characteristics) of a medicinal product not specified in the Instructions for its use» dated 05/16/2022 No. 1180-r. ConsultantPlus. Russian.
6. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009; 37: 476–486, 396.
 7. Letter “On the issues of conducting clinical trials of medicines in the conditions of the COVID-19 coronavirus pandemic” dated 27.03.2020 No. 20–1/1/2–3651. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian.
 8. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 623–631.
 9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813–1826.
 10. AlQahtani M, Kumar N, Aljawder D, Abdulrahman A, Wael MM, Alnashaba F, et al. Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2022 Mar 23; 12 (1): 4925.
 11. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28 (4): 602–608.
 12. Vidal’s reference site «Medicines in Russia». Available from: <http://www.vidal.ru> Russian.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

А. С. Волкова¹ ✉, М. В. Ильин², И. Н. Каграманян³, А. Л. Хохлов²¹ Ярославская областная клиническая больница, Ярославль, Россия² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Понятие качества жизни представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, снижают качество жизни пациентов. Хирургическое лечение приводит к улучшению физического здоровья больных атеросклерозом с преимущественным поражением прекаротальных артерий. Снижение показателей физического функционирования, ролевой деятельности и телесной боли у больных атеросклерозом с преимущественным поражением артерий нижних конечностей сохраняется также в отдаленном послеоперационном периоде. Главным залогом успешной реваскуляризации, ассоциированной с наименьшим риском возможных неблагоприятных событий, является комплексный анализ широкого спектра факторов, включая клинико-демографические, анатомические, лабораторно-инструментальные, медико-социальные и психологические, что позволяет реализовать персонализированный подход в лечении и реабилитации пациента. При оценке качества жизни самим пациентом, его родственниками и медицинскими работниками необходима этическая регуляция. Согласование позиций сторон в данном вопросе требует проведения биоэтической экспертизы в исследовании показателей качества жизни.

Ключевые слова: атеросклероз, хирургическое лечение, качество жизни

Вклад авторов: А. С. Волкова — анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, написание текста статьи; М. В. Ильин — разработка дизайна статьи, статистические расчеты, редактирование статьи; И. Н. Каграманян — консультирование по вопросам проведения исследования, литературное редактирование статьи, научное редактирование статьи; А. Л. Хохлов — консультирование по вопросам проведения исследования, литературное редактирование, научное редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Добровольное информированное согласие было получено для каждого участника. Обследование для взрослого населения проводилось на добровольной основе.

✉ **Для корреспонденции:** Анна Сергеевна Волкова
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; annavolkova.yokb@gmail.com

Статья поступила: 18.07.2022 **Статья принята к печати:** 23.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.057

ETHICAL ASPECTS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Volkova AS¹ ✉, Ilyin MV², Kagramanyan IN³, Khokhlov AL²¹ Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The concept of quality of life is an integral characteristic of human physical, psychological, emotional, and social functioning. The disorders associated with atherosclerosis reduce the patients' quality of life. Surgical treatment improves physical health of patients with atherosclerosis affecting primarily precranial arteries. The decrease in the indicators of physical functioning, role-playing, and bodily pain in patients with atherosclerosis mostly affecting the arteries of lower extremities persists in the late postoperative period. Comprehensive analysis of the broad spectrum of factors, such as clinical and demographic, anatomic, laboratory and instrumental, medical and social, and psychological factors, is the key to successful revascularization associated with the lowest risk of possible adverse events that makes it possible to implement the personalized approach to treatment and rehabilitation of patients. Ethical regulation of the quality of life assessment by the patient, his/her relatives and medical professionals is required. Reconciling the positions of the parties on the issue requires bioethical expertise in studying indicators of the quality of life.

Keywords: atherosclerosis, surgical treatment, quality of life

Author contribution: Volkova AS — analysis of the research data, review of publications on the topic of the article, summary, manuscript writing; Ilyin MV — developing the article design, statistical analysis, manuscript editing; Kagramanyan IN — consultations on the issues related to the study, literary editing of the article, scientific editing of the article; Khokhlov AL — consultations on the issues related to the study, literary editing, scientific editing of the article.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University. The informed consent was submitted by all subjects. The survey of adults was performed on a voluntary basis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anna S. Volkova
Revoljucionnaja st. 5, Yaroslavl, 150000, Russia; annavolkova.yokb@gmail.com

Статья поступила: 18.07.2022 **Статья принята к печати:** 23.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.057

Качество жизни является одним из важнейших аспектов биоэтики. Хирургические вмешательства, призванные улучшить качество жизни больного, порой поднимают серьезные этические проблемы, возникающие в случае конфликта между предпочтениями пациента в его представлениях о качестве жизни и ограничениями, связанными с заболеванием. Проявления атеросклероза оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. Снижение уровня жизни у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей обусловлено ограничением физических нагрузок, преимущественно ходьбы, и интенсивностью болевого синдрома [1]. У больных с каротидными стенозами качество жизни оценивается, как правило, в комплексе с оценкой когнитивных нарушений. Психопатологические расстройства при сосудистых заболеваниях также связаны с развитием психологической реакции на болезнь [2].

Качество жизни больного является субъективным показателем и отражает широкий спектр параметров, связанных с физической активностью, способностью к труду, социальным взаимодействиям, самообслуживанию, эмоциональной стабильностью, наличием или отсутствием дискомфорта, в том числе связанного с болезнью [3]. Кроме того, оценка качества жизни используется как самостоятельный критерий эффективности лечения [4, 5].

Для изучения общей удовлетворенности пациента качеством жизни применяется метод анкетирования. Одним из типовых опросников является SF-36 Health Status Survey (SF-36), оценивающий общее благополучие в физической и психосоциальной сферах. Его преимуществами являются комплексность и неспецифичность, то есть возможность оценки параметров при различных патологиях.

Целью исследования было изучение показателей качества жизни больных атеросклерозом, направленных на хирургическое лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 47 больных атеросклерозом, в том числе 25 (53,2%) больных атеросклерозом прекаротидальных артерий и 22 (46,8%) больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных на хирургическое лечение

в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». Дизайн исследования: одноцентровое нерандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Оценка конечных точек проводилась через шесть месяцев после включения больных в исследование.

Клиническое состояние и качество жизни пациентов с атеросклерозом оценивались на основании результатов заполнения опросника SF-36. Опросник отражает состояние пациента по следующим шкалам: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH). Варибельность показателей каждой шкалы от 0 до 100 баллов, где 100 представляет полное здоровье. Изменение показателей во времени отражает динамику клинического состояния, в том числе под влиянием лечения.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро–Уилка. В связи с отличным от нормального распределением признаков приводимые данные представлены в виде медианы и процентилей. Для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости — в пределах 5,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ показателей качества жизни больных атеросклерозом на этапе поступления в стационар для проведения хирургического лечения продемонстрировал следующие результаты (рис. 1).

Показатели общего здоровья (GH), социального функционирования (SF), эмоционального состояния (RE) и психического здоровья (MH) у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) и облитерирующим атеросклерозом периферических артерий (ПФА) статистически значимо ($p < 0,05$) не отличались. Качество жизни больных с

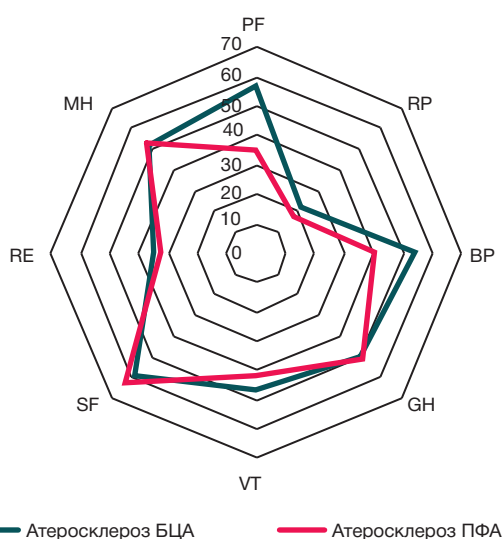


Рис. 1. Оценка качества жизни больных атеросклерозом при поступлении в стационар

Таблица 1. Динамика показателей психического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных атеросклерозом (n = 47)

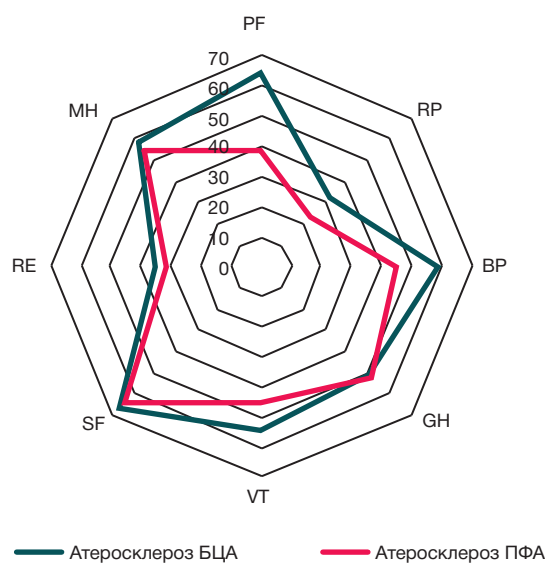
Показатель	До операции	После операции	<i>p</i>
МН, баллов	39,5 (34,3; 44,8)	39,9 (33,7; 48,9)	0,98
РН, баллов	34,3 (28,5; 39,7)	36,1 (30,2; 45,4)	0,004

Таблица 2. Динамика показателей психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных атеросклерозом БЦА (n = 25)

Показатель	До операции	После операции	<i>p</i>
МН, баллов	39,5 (34,3; 41,2)	37,7 (33,7; 46,8)	0,85
РН, баллов	38,1 (31,3; 44,9)	41,4 (32,1; 49,6)	0,015

Таблица 3. Динамика показателей психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных атеросклерозом ПФА (n = 22)

Показатель	До операции	После операции	<i>p</i>
МН, баллов	40,1 (34,3; 51,6)	40,6 (34,3; 51,6)	0,97
РН, баллов	33,1 (27,7; 35,3)	33,8 (27,7; 38,0)	0,11

**Рис. 2.** Оценка показателей качества жизни больных атеросклерозом через шесть месяцев после операции

атеросклерозом брахиоцефальных артерий было более высоким при сравнении показателей физического функционирования (PF), ролевой деятельности (РН) и телесной боли (ВР), что, вероятно, связано со снижением физической активности больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне выраженного болевого синдрома.

Динамика показателей психического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья в общей группе больных атеросклерозом ($n = 47$) в ближайшем послеоперационном периоде представлена в табл. 1.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о статистически значимом ($p = 0,004$) улучшении физического здоровья у пациентов с атеросклерозом после выполнения сосудистой реконструкции.

Анализ динамики показателей МН и РН у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий после выполнения операции представлен в табл. 2.

У пациентов с атеросклерозом БЦА имеет место статистически значимое ($p = 0,015$) улучшение качества жизни в физической сфере в послеоперационном периоде. Статистически значимых различий показателей психоэмоционального здоровья в данной группе больных не выявлено.

Динамика исследуемых показателей у пациентов с атеросклерозом ПФА в послеоперационном периоде представлена в табл. 3.

В соответствии с приведенными в табл. 3 данными, статистически значимых различий между показателями физического и психоэмоционального здоровья у пациентов с атеросклерозом ПФА в послеоперационном периоде получено не было.

Таким образом, повышение показателей физического (РН) компонента здоровья в общей группе больных атеросклерозом достигалось исключительно за счет положительной динамики в группе оперированных больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

Результаты оценки показателей качества жизни больных атеросклерозом в отдаленном послеоперационном периоде через шесть месяцев после операции представлены на рис. 2.

Через шесть месяцев после проведенной сосудистой реконструкции характерный паттерн качества жизни больных атеросклерозом сохранился. Показатели физического функционирования (PF), ролевой деятельности (РН) и телесной боли (ВР) у больных атеросклерозом с преимущественным поражением артерий нижних конечностей, по-прежнему, были ниже, отличаясь от таковых в группе больных с атеросклерозом прекаротальных артерий.

Поражение некоронарных артериальных бассейнов негативно сказывается на физическом и психологическом компонентах качества жизни пациентов. Выполнение артериальной реконструкции приводит к статистически значимому улучшению физического здоровья больных с атеросклерозом прекаротальных артерий. Снижение показателей физического функционирования (PF), ролевой деятельности (RP) и телесной боли (BP) у больных атеросклерозом с преимущественным поражением артерий нижних конечностей сохраняется в отдаленном послеоперационном периоде.

Залогом успешной реваскуляризации, ассоциированной с наименьшим риском возможных

неблагоприятных событий, является комплексный анализ широкого спектра факторов, включая клинико-демографические, анатомические, лабораторно-инструментальные, медико-социальные и психологические, что позволяет реализовать персонализированный подход в лечении и реабилитации пациента. При оценке качества жизни самим пациентом, его родственниками и медицинскими работниками необходима этическая регуляция. Согласование позиций сторон в данном вопросе требует проведение биоэтической экспертизы в исследовании показателей качества жизни.

Литература

1. Винник Ю. С., Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А. Изучение качества жизни пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2016; 24 (4): 368–372.
2. Михайлов В. А., Хяникяйнен И. В. Алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с хронической ишемией мозга. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2018; 25 (2): 52–56.
3. Кашкина Н. В., Боталов Н. С., Некрасова Ю. Э. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием

- опросника SF-36. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 5: 10.
4. Grazulyte D. Predictors of long-term HRQOL following cardiac surgery: a 5-year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021; 19 (1): 197.
5. Rijnhart-de Jong H, Haenen J, Bol Raap G, Jekel L, Vossenber T, Bondarenko O, Boerma C. Determinants of non-recovery in physical health-related quality of life one year after cardiac surgery: a prospective single Centre observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15(1): 234.

References

1. Vinnik YuS, Dunayevskaya SS, Antyufriyeva DA. Izucheniye kachestva zhizni patsiyentov s obliteriruyushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostey. *Novosti khirurgii*. 2016; 24 (4): 368–372. Russian.
2. Mikhaylov VA, Khyanikeynen IV. Algoritm psikhologo-psihoterapevticheskogo soprovozhdeniya bol'nykh s khronicheskoy ishemiyey mozga. *Uchenyye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova*. 2018; 25 (2): 52–56. Russian.
3. Kashkina NV Botalov NS, Nekrasova Yu E. Izucheniye pokazateley kachestva zhizni u bol'nykh IBS s ispol'zovaniyem oprosnika

- SF-36. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2018; 5: 10. Russian.
4. Grazulyte D. Predictors of long-term HRQOL following cardiac surgery: a 5-year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021; 19 (1): 197.
5. Rijnhart-de Jong H, Haenen J, Bol Raap G, Jekel L, Vossenber T, Bondarenko O, Boerma C. Determinants of non-recovery in physical health-related quality of life one year after cardiac surgery: a prospective single Centre observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15(1): 234.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Ю. А. Заболотнева [✉], К. Г. Гуревич

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

По данным европейских авторов, у пациентов с множественной миеломой (ММ) с высоким цитогенетическим риском наблюдаются значительно более короткие значения беспрогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартным риском. Более частые госпитализации указывают на потенциально высокие расходы, связанные с ведением пациентов с неблагоприятным цитогенетическим риском. Стоимость и доступность лечения онкологических пациентов являются одним из актуальных этических вопросов. Другой важный аспект этой проблемы это эффективное применение существующих одобренных схем терапии у пациентов с различным прогнозом по выживаемости, что особенно критично в ранних линиях терапии. Доказано, что назначение более эффективных режимов как можно раньше в соответствии с индивидуальными особенностями и пациента и заболевания будет способствовать увеличению в итоге общей выживаемости больных. Как результат позволит сократить экономические ресурсы, которые тратятся на выбор новых схем у пациента с рецидивом заболевания, а также на коррекцию возможных побочных эффектов, госпитализации.

Ключевые слова: множественная миелома, цитогенетический риск, клинико-экономическая оценка, этические вопросы, общая выживаемость

Вклад авторов: Ю. А. Заболотнева — сбор, анализ и синтез материала, написание статьи; К. Г. Гуревич — идея статьи, написание.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Александровна Заболотнева
ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия; ulia1984mail@gmail.com

Статья поступила: 19.07.2022 **Статья принята к печати:** 24.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.053

CLINICAL, ECONOMICAL AND ETHICAL ASPECTS ASSESSING THERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMAS OF HIGH CYTOGENETIC RISK

Zabolotneva YA [✉], Gurevich KG

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

According to European authors, patients with multiple myeloma (MM) and high cytogenetic risk have shorter values of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) as compared with standard hazard. More frequent hospitalizations mean potentially high expenses associated with management of patients with unfavorable cytogenetic risk. Cost and availability of treatment of oncological patients relate to one of pressing ethical issues. Another important aspect of this issue consists in an effective use of available approved modes of therapy in patients with various survival prognosis, which is especially critical for early lines of therapy. It has been proven that early administration of more effective modes based on individual characteristics both of a patient, and a disease will improve the total survival of patients. This will result in reduction of economic resources spent on selecting new modes of treatment in patients with a disease recurrence and correction of possible adverse effects and hospitalization.

Key words: multiple myeloma, cytogenetic risk, clinical and economical assessment, ethical issues, overall survival, hospitalizations

Author contribution: Zabolotneva YA — collection, analysis and synthesis of data, writing the article; Gurevich KG — idea of and writing the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia A. Zabolotneva
ul. Delegatskaya, d. 20/1, Moscow, Russia; ulia1984mail@gmail.com

Received: 19.07.2022 **Accepted:** 24.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.053

На сегодняшний день множественная миелома (ММ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей кровеносной системы, и несмотря на значительное количество доступных терапевтических опций, исходы пациентов требуют улучшения [1].

Различные цитогенетические и молекулярно-генетические поломки в опухолевых клетках больных с ММ встречаются достаточно часто и определяются как наиболее важные факторы, влияющие на течение и прогноз ММ (табл. 1) [2]. В зависимости от влияния на сроки выживаемости выявляют цитогенетические нарушения высокого риска (приводят к сокращению общей выживаемости) [1].

Определение миеломы высокого риска со временем эволюционировало и включает в себя и цитогенетические, и клинические биомаркеры (табл. 2) [3].

Поскольку прогноз при заболевании высокого риска довольно плохой, до сих пор стоит цель разработки новых

методов лечения, направленных на группу пациентов высокого риска. Поэтому важно установить четкие рекомендации по лечению множественной миеломы высокого риска для улучшения общих результатов терапии. Самый простой подход к стратификации риска — Международная шкала стадирования (ISS), использующая два доступных лабораторных параметра (сывороточный β_2 микроглобулин и сывороточный альбумин) (табл. 2) [3].

Для получения более точного прогноза необходимо оценить опухолевую нагрузку (стадию) и биологию заболевания (наличие молекулярно-генетических аномалий высокого риска или повышенного уровня лактатдегидрогеназы). Данные факторы оцениваются в пересмотренной системе стадирования (R-ISS) для создания единого прогностического индекса. Для обеспечения единообразия в R-ISS используются только широкодоступные цитогенетические маркеры: трисомии,

Таблица 1. Частота встречаемости различных цитогенетических аномалий (адаптировано Abdallah et al. 2020) [2]

Цитогенетические аномалии	N (число пациентов протестировано)	N (%) с цитогенетическими аномалиями
IgH транслокации с трисомией	1959	312 (16)
t (11;14)	1962	58 (3)
t (4;14)	1961	60 (3)
t (14;16)	1961	23 (1)
t (6;14)	1962	9 (<1)
t (14;20)	1962	6 (<1)
Неизвестная делеция IgH	1959	156 (8)
IgH транслокации без трисомии	1959	581 (30)
t (11;14)	1962	315 (16)
t (4;14)	1961	117 (6)
t (14;16)	1961	55 (3)
t (6;14)	1962	9 (<1)
t (14;20)	1962	14 (<1)
Неизвестная делеция IgH	1959	71 (4)
Трисомия без IgH транслокации	1959	791 (40)

Таблица 2. Стадирование MM по ISS и R-ISS (адаптировано Palumbo A et al. J Clin Oncol. 2015; 33 (26): 2863–2869) [3]

R-ISS	стадия I	стадия II	стадия III
ISS	Сывороточный β2-микроглобулин <3.5 мг/л; альбумин ≥3.5 г/дл)	Не R-ISS стадия I или III	Сывороточный β2-микроглобулин ≥5.5мг/л)
Цитогенетические нарушения (ЦН)	Стандартный риск*		Высокий риск ЦН** или Высокий ЛДГ (<выше интервала нормальных значений)
ЛДГ	Нормальный (<выше интервала нормальных значений)		
5-летняя ОВ (%)			
	82%†	62%†	40%†

* Отсутствие мутации del(17p) и/или транслокации t(4;14)(p16;q32) и/или транслокации t(14;16)(q32;q23).

** Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14)(p16;q32) и/или транслокации t(14;16)(q32;q23).

† Общая популяция 4445 пациентов, средний возраст 62 года, 60% получили ауто-ТГСК (большинство пациентов были ≤65 лет), 44% получили ингибиторы протеасом, 66% получили иммуномодуляторы, 5% не получили каких-либо новых агентов. У 871 пациентов (28%) R-ISS стадия I, у 295 пациентов (10%) R-ISS стадия III, и 1894 пациентов (62%) R-ISS стадия II.

Таблица 3. Классификация mSMART для MM [4]

Группа риска	Критерии стратификации	Подходы к лечению
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> – Генетические аномалии высокого риска t(4;14) t(14;16) t(14;20) Del 17p p53 мутация + 1q R ISS стадия 3 – Высокое число плазматических клеток в S-фазе (синтеза) – Профиль экспрессии генов (GEP): высокий риск 	<ul style="list-style-type: none"> – Необходимо лечение с агрессивной и продолжительной терапией – Трипл-комбинация
Стандартный	Все остальное, включая: <ul style="list-style-type: none"> – трисомии – t(11;14)d – t(6;14) 	<ul style="list-style-type: none"> – Могут быть полезны интервалы без лечения, чтобы свести к минимуму токсические эффекты терапии. – Предпочтение отдается тройной комбинированной терапии.

Адаптировано: mSMART Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy Newly Diagnosed Myeloma. V14. Accessed January 24, 2019. <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>.

t (11;14), t (6;14), t (4;14), t (14;16), t (14;20), del 17p, + 1q [4]. Также дополнительную информацию для получения прогноза и выбора терапевтической стратегии дает разработанная в клинике Мэйо модель стратификации риска, названная стратификацией Майо (mSMART), которая делит пациентов на две категории: высокий и стандартный риск (табл. 3) [5].

Прогностическое значение цитогенетических аномалий (высокого риска) при MM очевидно (табл. 4) [5, 6], однако в настоящее время доступны ограниченные данные реальной практики (в основном европейские), описывающие клинико-экономические модели лечения и исходы пациентов с MM высокого цитогенетического риска. Опубликованы результаты международных

Таблица 4. Сравнение исследований, использующих прогностические модели на основе ISS и FISH [5, 6]

	IMWG	MRC	Немецкое исследование
Лечение	Включает как молодых пациентов (кандидаты на трансплантацию), так и пожилых пациентов (только химиотерапия)	Young (intensive) and older patients (non-intensive) with thalidomide-based combination at induction and thalidomide maintenance on MRC IX trials	Chemo-based induction followed by HD Mel ASCT and maintenance
N	2637	629	315
Низкий риск			
Параметр	ISS I/II, нет нежелательных FISH аномалий [†]	ISS I/II, нет нежелательных FISH аномалий [‡] ; ISS I, 1 нежелательная FISH аномалия	ISS I, нет нежелательных FISH аномалий [†]
% пациентов	51%	38%	42%
ОВ	76% в течение 4 лет	медиана 67.8 месяцев	72% в течение 5 лет
Промежуточный риск			
Параметр	ISS III, нет нежелательных FISH аномалий; ISS I, t(4;14)/del(17p13)	ISS I, >1 нежелательная FISH аномалия; ISS II/III, 1 нежелательная FISH аномалия; ISS III, нет нежелательных FISH аномалий	ISS II/III, нет нежелательных FISH аномалий; ISS I, t(4;14)/del(17p13)
% пациентов	29%	48%	44%
ОВ	45% в течение 4 лет	медиана 41.3 месяцев	62% в течение 5 лет
Высокий риск			
Параметр	ISS II/III, t(4;14)/del(17p13)	ISS II/III, >1 нежелательных FISH повреждений	ISS II/III, t(4;14)/del(17p13)
% пациентов	20%	14%	14%
ОВ	33% в течение 4 лет	Медиана 19.4 месяцев	41% в течение 5 лет

* ISS стадия I, β2микроглобулин <3.5 мг/л и альбумин ≥3.5 г/дл; ISS стадия III, β2 микроглобулин ×5.5 мг/л; ISS стадия II, не ISS или ISS III.

[†] Неблагоприятные FISH перестройки t(4;14) и/или del(17p13).

[‡] Неблагоприятные FISH неблагоприятные IgH транслокации [t(4;14) или t(14;16) или t(14;20)], del(17p13), и/или 1q2

Таблица 5. Исходы пациентов в зависимости от цитогенетического риска при впервые выявленной MM (адаптировано Caro J. et al. 2021) [7]

Исследование	Режим	Дизайн	Изученный риск	Число пациентов с высоким риском	Первичный критерий эффективности	Результаты
SWOG-1211 [21]	Elotuzumab-VRd vs VRd	Фаза II, только высокий риск, не кандидаты на ауто-ТГСК	Экспрессия генов высокого риска, t(14;16), t(14;20), del (17p), amp (1q21), высокий уровень ЛДГ, ПКЛ	100 (100)	ВБП	31.5 vs 33.6 мес. p=0.45
SWOG S077 [22,23]	VRd vs Rd	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	44 (8)	ВБП	38 vs 16 мес. P=0.19
ALCYONE [24]	Dara-VMP vs VMP	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	98 (14)	ВБП	18 vs 18.1 (не значимо)
MAIA [25]	Dara-Rd vs Rd	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	92 (12)	ВБП	Не оценивалось, не значимо
CASSIOPEIA [26]	Dara-VTd vs VTd	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), del (17p)	168 (15)	сПО через 100 дней после ауто-ТГСК	24% vs 28%, не значимо
GRIFFIN [27]	Dara-VRd vs VRd	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	30 (14)	сПО после консолидации	18,8% vs 30,8%, не значимо
STAMINA [28,29]	Ауто-ТГСК +Rd поддерж.+ VRd консолидация+Rd поддер. vs тандемная ауто-ТГСК +Rd поддерж.	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	B2>5,5 мг/л, t(4;14), t(14;16), del (17p), t (14,20), del (13) или анеуплоидия	223(29)	ВБП через 38 месяцев	57,6% vs 61,6% vs 62,9%, p значение не доступно
EMN 02/H095 [30,31]	VCD, VMP vs ауто-ТГСК (одиночная или двойная)	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	225 (19)	ВБП	20,3 vs 37,3 мес, HR 0,63 (95CI, 046–0,88)

Сокращения: VRd, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; ПКЛ, плазмочелочная лейкомия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ВБП, выживаемость без прогрессии; Rd леналидомид, дексаметазон; Dara, даратумумаб; VMP, бортезомиб, мелфалан, преднизолон; VTd, бортезомиб, талидомид, дексаметазон; сПО, строгий полный ответ; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация стволовых клеток; B2 — бета2 микроглобулин; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; HR — отношение рисков

рандомизированных клинических исследований, описывающих эффективность новых препаратов, а также комбинаций на их основе у пациентов с различным цитогенетическим риском (табл. 5) [7]. Показано, что ряд режимов способен преодолевать высокий цитогенетический риск и увеличивать общую выживаемость пациентов с ММ.

Опубликованы результаты ретроспективного анализа 200 пациентов с РР ММ во Франции [8]. После первого рецидива оценивались исходы пациентов во второй линии лечения. 192 пациента (96%) получали терапию второй линии после рецидива: наиболее назначаемыми были схемы на основе леналидомида (>50%). Частота госпитализаций среди пациентов с высоким риском была приблизительно вдвое больше, чем у пациентов со стандартным риском. По оценке Каплана–Мейера, медиана (95% ДИ) беспродвинутой выживаемости (ВБП) второй линии составила 21,4 (17,5, 25,0) месяцев (по сравнению со стандартным риском: 10,6 [6,4, 17,0] против 28,7 [22,1, 37,3] месяцев). Медиана общей выживаемости (ОВ) второй линии составила 59,4 (38,8, NE) месяцев (высокий риск по сравнению со стандартным: 36,5 [17,4, 50,6] против 73,6 [66,5, NE] месяцев).

Среди пациентов, начинающих курс лечения на основе бортезомиба во второй линии, режим на основе леналидомида был наиболее распространенным режимом лечения третьей линии. Относительно небольшое число пациентов затем получали бортезомиб в третьей линии после отмены леналидомида во второй. Большинство пациентов прекратило лечение ($n = 176$, 92%) к тому моменту, когда завершалось исследование. Основные причины — прогрессирование заболевания (37%), отсутствие максимального ответа без ожидаемой дополнительной выгоды (33%), потеря ответа (13%). Продолжительность лечения второй линией обычно составляла менее года, что указывает на неудовлетворительные результаты терапии в этой линии и необходимость подбора схем терапии для каждого конкретного пациента с учетом цитогенетического риска, уже начиная с первой линии.

Таким образом, у пациентов с высоким по сравнению со стандартным цитогенетическим риском наблюдались значительно более короткие значения ВБП и ОВ. Более частые госпитализации указывали на потенциально высокие расходы, связанные с ведением пациентов с высоким цитогенетическим риском. Эти данные свидетельствуют о необходимости системного сбора и анализа результатов российской реальной клинической практики лечения пациентов с ММ для дальнейшей клинико-экономической оценки исходов терапии больных с высоким цитогенетическим риском РР ММ для возможной корректировки режимов лечения первой линии.

Множественная миелома — неизлечимое заболевание. С внедрением новых препаратов в практику значительно увеличилась выживаемость пациентов при множественной миеломе. Это связано с внедрением в клиническую практику новых агентов (ингибиторы протеасом — карфилзомиб и иксазомиб; моноклональные антитела — даратумумаб и элутузумаб) [9–13]. В дополнение к появлению новых лекарственных схем с двумя лекарствами, используемые в течение ограниченного периода времени, все чаще заменяются схемами с тремя или четырьмя препаратами, используемыми непрерывно до прогрессирования, что еще больше улучшает выживаемость больных [14]. Ожидаемая выживаемость за пять лет почти удвоилась с 38% в 1989–2000 гг. до 64% в 2008–2016 гг.

Ряд новых препаратов и их комбинаций показывают высокие результаты эффективности у особенно сложной

группы пациентов — с высоким цитогенетическим риском. Однако отсутствие рекомендаций по назначению различных режимов терапии в зависимости от цитогенетического риска является серьезной проблемой как для врачей, так и для пациентов с миеломой.

Вместе с внедрением новых препаратов и увеличением общей выживаемости, увеличились и расходы на лечение онкологических пациентов [15, 16].

Рост расходов лишь частично вызван ростом заболеваемости [17]. По сравнению с лекарственными препаратами для других показаний, препараты для лечения онкозаболеваний имеют высокие цены в абсолютном и относительном выражении [18]. Эти растущие расходы вызывают беспокойство, поскольку они ставят под угрозу доступность эффективной терапии для пациентов.

Например, затраты на здравоохранение в расчете на одного пациента в месяц среди впервые выявленных пациентов с ММ в США увеличились с 3263 долларов США в 2000 г. до 14 656 долларов США в 2014 г. [19].

Клинико-экономические аспекты лечения пациентов с ММ затрагивают ряд этических вопросов. Одним из них является стоимость терапии. В основе любой системы здравоохранения лежит задача обеспечения лечения населения с ограниченными ресурсами. Рост стоимости лекарственной терапии онкологических заболеваний во всем мире в сочетании с недостаточной эффективностью результатов терапии ставит вопросы о том, насколько эффективно распределяются ресурсы. Это же справедливо и для лечения пациентов с множественной миеломой: насколько эффективно применяются существующие схемы терапии у пациентов с различным прогнозом по выживаемости, что особенно актуально для ранних линий терапии, так как назначение более эффективных режимов в соответствии с индивидуальными особенностями как пациента, так и его заболевания как можно раньше будет способствовать увеличению и общей выживаемости больных. В будущем это позволит сократить экономические ресурсы, затрачиваемые на подбор новых схем для пациента с рецидивом заболевания, а также на коррекцию возможных побочных эффектов и госпитализации.

Так, например, на вопрос об эффективности затрат средний предполагаемый порог экономической эффективности среди онкологов составлял 280 000 долларов на год жизни с поправкой на качество (QALY), что намного выше стандартных 50 000 долларов на QALY, используемых экспертами по политике здравоохранения [20]. В этом же исследовании по крайней мере один онколог ответил, что добавление одного дня жизни оправдало бы затраты в размере 70 000 долларов в год, что эквивалентно 25 млн. долларов за QALY.

Оценка прогностических факторов (в том числе цитогенетического риска) в самом начале заболевания у пациента с ММ должно иметь решающее значение при выборе терапии и будет способствовать в итоге повышению общей выживаемости больного. Также это позволит снизить частоту госпитализаций и затрат на коррекцию побочных явлений. Внедрение новых агентов в клиническую практику и увеличение в связи с этим стоимости ведения пациентов с онкологическими заболеваниями (в том числе с множественной миеломой) поднимают этические вопросы доступности терапии и необходимости обеспечения нуждающихся больных наиболее эффективными режимами в соответствии с их индивидуальными особенностями и особенностями заболевания.

Литература

- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955–2962.
- Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, Baughn LB, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Lin Y, Leung N, Kourelis T, Warsame R, Siddiqui M, Lust J, Kyle RA, Bergsagel L, Ketterling R, Kumar SK. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020 Aug 11; 10 (8): 82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5. PMID: 32782240; PMCID: PMC7419564.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412–3420.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
- Mayo Clinic. (2021). Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy: relapsed myeloma. Available from mSMART: A clear and simple guide for treating patients with multiple myeloma — Mayo Clinic (Accessed 9 December 2021).
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28 (2): 269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23974982.
- Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, Yee A, Raju N, Davies F. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse DOI: 10.1200/EDBK_320105. American Society of Clinical Oncology Educational Book. May 19, 2021; 41: 291–309.
- Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol*. 2019 Jan 29; 2019: 4625787. DOI: 10.1155/2019/4625787. PMID: 30838045; PMCID: PMC6374830.
- Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-Dexamethasone versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19: 522–530.e1.
- Dimopoulos M, Quach H, Mateos M.V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020, 396, 186–197.
- Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021; 39: 2430–2442.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020; 34: 1875–1884.
- Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, Signorovitch JE, Makenbaeva D, Mekan S, Sy O, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018; 124: 4032–4043.
- Roy A, Kish, J.K, Bloudek, L, Siegel, D.S, Jagannath, S, Globe, D, Kuriakose, E.T, Migliaccio-Walle, K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am. Health Drug Benefits*. 2015, 8, 204–215.
- International Monetary Fund (IMF). SDRs per Currency Unit for July 2021. Available online: https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms_mth.aspx?SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV (accessed on 13 August 2021).
- Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020; 129: 41–49.
- World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 10 April 2020).
- Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Plus Spec Pharm*. 2008; 14: 19–25.
- Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017; 31: 1915–1921.
- Nadler E, Eckert B, Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist*. 2006; 11: 90–5.
- Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8: e45–e54.
- Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020; 10: 53.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
- Mateos M–V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 29–38.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
- Hari P, Pasquini MC, Stadtmayer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STAMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl; abstr 8506).
- Stadtmayer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomiblenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
- Sonneveld P, Beksac M, Van Der Holt B, et al. Consolidation treatment with VRD followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood*. 2020; 136(suppl): 46–48.

References

1. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955–2962.
2. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, Baughn LB, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Lin Y, Leung N, Kourelis T, Warsame R, Siddiqui M, Lust J, Kyle RA, Bergsagel L, Ketterling R, Kumar SK. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020 Aug 11; 10 (8): 82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5. PMID: 32782240; PMCID: PMC7419564.
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412–3420.
4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orlowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
5. Mayo Clinic. (2021). Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy: relapsed myeloma. Available from mSMART: A clear and simple guide for treating patients with multiple myeloma — Mayo Clinic (Accessed 9 December 2021).
6. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28 (2): 269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23974982.
7. Caro J., Al Hadidi S, Usmani S, Yee A, Raje N, Davies F. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse DOI: 10.1200/EDBK_320105 American Society of Clinical Oncology Educational Book. May 19, 2021; 41: 291–309.
8. Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol*. 2019 Jan 29; 2019: 4625787. DOI: 10.1155/2019/4625787. PMID: 30838045; PMCID: PMC6374830.
9. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-Dexamethasone versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19: 522–530.e1.
10. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahiten-Kumeli A, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020; 396: 186–197.
11. Richardson P.G.; Kumar, S.K.; Masszi, T.; Grzasko, N.; Bahlis, N.J.; Hansson, M.; Pour, L.; Sandhu, I.; Ganly, P.; Baker, B.W.; et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off. J Am Soc Clin Oncol*. 2021; 39: 2430–2442.
12. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34: 1875–1884.
13. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, Signorovitch JE, Makenbaeva D, Mekan S, Sy O, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018; 124: 4032–4043.
14. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8: 204–215.
15. International Monetary Fund (IMF). SDRs per Currency Unit for July 2021. Available online: https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms_mth.aspx?SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV (accessed on 13 August 2021).
16. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020; 129: 41–49.
17. World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 10 April 2020).
18. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J. Manag. Care Plus Spec Pharm*. 2008; 14: 19–25.
19. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017; 31: 1915–1921.
20. Nadler E, Eckert B, Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist*. 2006; 11: 90–5.
21. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8: e45–e54.
22. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020; 10: 53.
23. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
24. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
25. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
26. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 29–38.
27. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
28. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STAMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl; abstr 8506).
29. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
30. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomiblenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
31. Sonneveld P, Beksac M, Van Der Holt B, et al. Consolidation treatment with VRD followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood*. 2020; 136(suppl): 46–48.

НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНОЙ ОПУХОЛЬЮ НАДПОЧЕЧНИКА

А. Н. Жилина¹ ✉, Ю. Е. Мельникова¹, Е. А. Воронина¹, А. В. Мартышова²¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница ОАО РЖД», Москва, Россия

Современная эндокринология, не смотря на все существующие достижения, сталкивается с довольно сложной проблемой — это лечение пациентов с опухольми, секретирующими катехоламины. Истинная распространенность феохромоцитомы неизвестна, так как данные, полученные в исследованиях, зависят от критериев подбора пациентов и могут значительно различаться. Данные опухоли характеризуются многообразием патофизиологических механизмов развития заболевания, что обуславливает широкую вариабельность симптоматики и сложности в диагностике. При этом своевременный диагноз непосредственно влияет на прогноз и качество жизни пациентов. Нередко опухоли, секретирующие катехоламины, остаются не выявленными, в таких случаях очень высок риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений вплоть до смертельного исхода. Сложность диагностики данного вида патологии заключается также и в том, что данные опухоли могут иметь надпочечниковую и вненадпочечниковую локализацию, а также наследственный характер заболевания, что еще больше добавляет сложностей в диагностике и лечении феохромоцитомы. Своевременное выявление сопутствующих опухолевых и гормональных проявлений является важным фактором в ведении пациентов с генетически-детерминированными феохромоцитомами. В связи со всем вышеперечисленным изучение феохромоцитомы является актуальной проблемой современной эндокринологии.

Ключевые слова: феохромоцитома, артериальная гипертензия, метанефрины и норметанефрины

Вклад авторов: А. Н. Жилина — ведение пациентки до оперативного лечения, написание данной статьи, суммирование всех данных лабораторной и инструментальной диагностики на дооперационном и послеоперационном этапах, Ю. Е. Мельникова — МРТ диагностика с контрастированием феохромоцитомы, Е. А. Воронина — расшифровка генетических исследований, А. В. Мартышова — литературный обзор современных сведений и рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией.

✉ **Для корреспонденции:** Анна Николаевна Жилина
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; zhilina-1979@mail.ru

Статья поступила: 25.07.2022 **Статья принята к печати:** 23.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.058

MANAGEMENT AND TREATMENT OF A PATIENT WITH A HORMONALLY ACTIVE ADRENAL TUMOR

Zhilina AN¹ ✉, Melnikova JuE¹, Voronina EA¹, Martyshova AV²¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia²Private Healthcare Institution 'Russian Railways Clinical Hospital', Moscow, Russia

In spite of all existing achievements, modern endocrinology comes across a rather complex issue such as treatment of patients with catecholamine secreting tumors. True prevalence of pheochromocytoma is not known, as data obtained during the research depend on criteria of patients' selection and can vary significantly. The tumors have numerous pathophysiological mechanisms of disease development due to a wide variability of symptoms and complex diagnostics. Meanwhile, timely diagnosis produces a direct effect on prognosis and quality of life. Catecholamine secreting tumors are commonly not detected. In such cases, there is a high risk of severe cardiovascular complications up to a lethal outcome. Complex diagnostics of this pathology also means that the tumors can have adrenal and extraadrenal localization and that the disease is hereditary. This makes diagnostics and treatment of pheochromocytoma even more complex. Timely detection of concomitant tumor and hormonal manifestations belongs to an important factor of management of patients with genetically determined pheochromocytomas. Thus, examination of pheochromocytoma is a pressing issue of modern endocrinology.

Keywords: pheochromocytoma, arterial hypertension, metanephrines and normetanephrines

Author contribution: Zhilina AN — patient management until the surgery, writing the article, summing up data of laboratory and instrumental diagnostics during the preoperative and postoperative stages; Melnikova JuE — MRI diagnostics with pheochromocytoma contrasting; Voronina EA — deciphering genetic research; Martyshova AV — literature review of modern data and recommendations regarding management of patients with this pathology.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anna N. Zhilina
ul. Revolutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; zhilina-1979@mail.ru

Received: 25.07.2022 **Accepted:** 23.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.058

Феохромоцитома — это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Первое описание феохромоцитомы датируется 1886 годом, немецким патологоанатомом Frankel, найденную при аутопсии в двух надпочечниках у 18-летней девушки, внезапно умершей от коллапса. Многообразие патофизиологических механизмов развития заболевания, вызванное действием гормонов, вырабатываемых опухолью, обуславливает широкую вариабельность симптоматики и сложности в диагностике.

При том своевременно установленный диагноз непосредственно влияет на прогноз и качество жизни пациентов [1]. Распространенность феохромоцитомы среди пациентов с гипертензией составляет 0,2–0,6%. По меньшей мере, у трети пациентов с феохромоцитомой причиной заболевания является наследственная мутация [2]. Известно, что феохромоцитома в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины, и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода [3]. Со временем увеличивающаяся в размерах

опухоль может вызвать компрессионный синдром [4]. Выявление феохромоцитомы в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи пробанда. Распространенность злокачественной феохромоцитомы составляет 10–17%. Злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромаффинной ткани. При мутациях в гене, кодирующем субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (SDH-B), феохромоцитома имеет злокачественный характер более чем в 40% наблюдений [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К, 38 лет, обратилась на прием к врачу-эндокринологу в ЦСМ «Локомотив» 15.12.20 с жалобами на кризовые повышения уровня АД до 220 мм рт. ст. (систолическое), сопровождающиеся чувством страха смерти, тахикардией до 120 ударов в минуту, дрожью в теле, пульсирующей головной болью в затылочной области, ощущением покалывания и жжения в кончиках пальцев рук, внезапным покраснением лица, предшествовавшим повышению АД. Приступы повышения АД отмечались примерно 4–5 раз в сутки. Приступы повышения АД купировались приемом 40 мг пропранолола примерно через 30 минут. Снижение АД сопровождалось произвольным выделением большого количества светлой мочи, холодным липким потом, давящими ощущениями за грудиной без иррадиации.

Anamnesis morbi: впервые жалобы на повышение уровня АД до 220 мм рт. ст. появились у пациентки в январе 2020 г., провоцировались эмоциональным перенапряжением, выходом на холодный воздух из помещения, физическими нагрузками (катание на лыжах). Пациентка неоднократно обращалась к врачу-кардиологу, был поставлен диагноз: гипертоническая болезнь 3-й степени, 2-й стадии, риск 3, назначалась антигипертензивная терапия различными комбинациями препаратов (бисопролол 10 мг + периндоприл 10 мг + моксонидин 0,6 мг; бисопролол 10 мг + азилсартан + хлорталидон; амлодипин 10 мг + бисопролол 10 мг + гипотиазид 25 мг). Ни один из вариантов назначенной антигипертензивной терапии не предотвращал гипертонические кризы. В апреле 2020 г. пациентке было рекомендовано обратиться к эндокринологу. В связи со сложной эпидемиологической ситуацией из-за пандемии коронавируса, закрытием возможности плановой помощи узких специалистов пациентке удалось проконсультироваться у эндокринолога только в декабре 2020 г. До этого времени пациентка пыталась использовать различные варианты ранее предложенных антигипертензивных препаратов без положительного эффекта, купируя гипертонические кризы приемом пропранолола. Но вышеуказанные приступы только учащались, самочувствие пациентки ухудшалось.

Anamnesis vitae: сопутствующие заболевания: ожирение 1-й степени, дислипидемия 2 Б, нарушение толерантности к углеводам, хронический калькулезный холецистит, вне обострения, варикозная болезнь, ретикулярная форма, хронический атрофический гастродуоденит, вне обострения. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез, аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки отсутствуют. Наследственность отягощена по гипертонической болезни (мать и отец), узловой зоб (мать). Беременностей — 2, роды — 2. Менструальный цикл не нарушен.

Status praesens: рост = 165 см, вес = 86 кг, ИМТ = 31,6 кг/м². При обращении общее состояние относительно удовлетворительное. Лицо гиперемировано, отечно. Кожные покровы повышенной влажности. Высыпаний на коже нет. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Система органов дыхания: дыхание через нос свободное, ЧДД = 16 ударов в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево, +2,0 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС = 110 ударов в минуту, АД при осмотре (левая рука) = 150/100 мм рт. ст., (правая рука) = 145/100 мм рт. ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена.

Система органов пищеварения: язык влажный, чистый. Зубы санированы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень, селезенка не увеличены. Стул — запоры.

Система мочеотделения: область почек визуально не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. После гипертонического криза отмечается произвольное выделение большого количества светлой мочи.

Проведены дополнительные методы исследования:

ЭКГ от 15.12.20 — ритм синусовый, с ЧСС = 102 ударов в минуту, диффузные изменения миокарда, признаки снижения коронарного кровообращения в нижнебоковых отделах.

На приеме эндокринолога пациентке рекомендовано исследование уровня общих метанефринов и норметанефринов из суточного количества мочи. Общие — свободные и связанные метанефрины и норметанефрины — промежуточные продукты метаболизма адреналина и норадреналина. Исследование используется для диагностики и мониторинга опухолей надпочечника (феохромоцитомы), нервной ткани (нейробластомы, ганглионевромы). На норметанефрины не оказывают влияния антигипертензивные препараты, в отличие от других продуктов метаболизма катехоламинов, но для достоверного анализа рекомендуется исключить продукты, содержащие серотонин, — бананы, шоколад, сыр, крепкий чай, кофе, алкоголь. Избегать физических нагрузок, стрессов, курения, болевых воздействий за три дня до предполагаемого сбора анализа мочи. При сборе мочи рекомендован обычный питьевой режим. Метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, поэтому сбор анализа мочи на метанефрины производится независимо от эпизодов повышенного артериального давления. Внутриопухольный процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса активных катехоламинов в сосудистое русло. Определение метанефрина и норметанефрина является «золотым стандартом» в диагностике феохромоцитомы. Чувствительность метода составляет 99%, специфичность — 85–89%. Отрицательный результат анализа достаточен для того, чтобы исключить феохромоцитому [6].

Метанефрин = 890 мг/сут. (менее 320,0), **норметанефрин** = 560 (менее 390) от 25.12.20.

От 25.12.20 **креатинин** = 89,0 мкмоль/л, ионоселективный анализ электролитов (**калий** = 4,29 ммоль/л, **кальций ионизированный** = 1,21 ммоль/л, **натрий** = 133,0 ммоль/л, хлориды = 102,3 ммоль/л). Анализ крови клинический от 25.12.20 **гемоглобин** = 117 г/л,

лейкоциты = $11,75 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты = $341 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты = $4,09 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Кислотно-основное равновесие от 25.12.20 ABE, ммоль/л = 0,6, GGLU = 5,1, сHCO₃(P) = 23,5, cLac = 0,7, ctHbgl = 122, mOsm, mmol/kg = 270,2, pCO₂, mmHg = 37,1, ph = 7,412, pO₂, mmHg = 40,8, sO₂% = 74,9, время = 16:32, гематокрит = 37,4.

Глюкоза крови = 7,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин = 6,0% (повышение уровня сахара в крови связано с патофизиологическим эффектом возникновения «вторичного» диабета или нарушения толерантности к глюкозе, что обусловлено усилением гликогенолиза в печени, уменьшением выработки инсулина за счет стимуляции α -адренорецепторов поджелудочной железы) [3].

Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием от 28.12.20. Заключение: исследование выполнено в мультиспиральном режиме по стандартной программе с внутривенным болюсным усилением изображения. На серии МСК томограмм печень обычной формы, размеров, положения без очагов патологической плотности и патологического накопления контрастного вещества. Внутривенные желчные протоки и ЖВП не расширены. Желчный пузырь в размерах не увеличен, рентгеноконтрастных конкрементов не содержит. Поджелудочная железа не расположена обычно, имеет дольчатую структуру, вирсунгов проток не визуализируется. Очаговых изменений и патологических образований в ткани железы не выявлено. Паранепанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка в размерах не увеличена, имеет ровные контуры, однородной плотности без очаговых изменений. Почки расположены обычно. Паренхима без очагов патологической плотности. ЧЛС почек не расширены. Сосудистые ножки почек структурны. Паранефральная клетчатка не изменена. Надпочечники расположены обычно. Правый надпочечник не изменен. В левом надпочечнике, в теле и медиальной ножке определяется образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами $4,0 \times 3,9 \times 4,5$ см, плотностью +30 HU. После введения контрастного вещества накопление равномерное: в I фазу + 88 HU, во II фазу + 65 HU, через 10 минут = + 50 HU. Левая почечная вена проходит вдоль нижнего полюса образования. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Увеличения лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства не определяется. Деструктивных изменений костей в зоне сканирования не отмечается. Заключение: КТ-признаки патологического образования левого надпочечника.

Рентгенография грудной клетки от 25.12.20: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки легкие расправлены, без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких не расширены. Купол диафрагмы расположен обычно. Тень сердца и сосудов не расширена. Синусы свободны.

Был выставлен клинический диагноз.

Основной: феохромоцитомы левого надпочечника, смешанная форма (МКБ-10: E27.5. Гиперфункция мозгового слоя надпочечников).

Осложнения: симптоматическая артериальная гипертензия III степени. Симптоматическая гипергликемия.

Лечение: для проведения стабилизирующей предоперационной подготовки пациентке был назначен доксазозин с 28.12.20. Доксазозин — селективный пролонгированный α_1 -адреноблокатор для перорального

применения, который воздействует на весь спектр α_1 -адренорецепторов резистивных сосудов. Период полувыведения — 22 ч. Эффективная доза достигается через 2–3 ч. Пациентке назначен доксазозин в дозе 4 мг 2 раза в день, с постепенным повышением дозы раз в 3 дня до 20 мг, под контролем уровня артериального давления. При тахикардии пациентке рекомендован прием препарата бисопролол в стартовой дозе 2,5 мг раз в день утром, под контролем пульса. Прием препарата бисопролол был рекомендован после достижения стойкого α -блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения гипертонических кризов, что связано с нивелированием β_2 дилатирующего эффекта адреналина. Это и наблюдалось у пациентки в виде усугубления тяжести состояния, длительности и частоты гипертонических кризов на фоне антигипертензивных препаратов, рекомендованных кардиологом до постановки диагноза. На фоне приема доксазозина и бисопролола у пациентки не отмечалось постуральной гипотензии. При проведении предоперационной подготовки вышеуказанными препаратами возможно возникновение постуральной гипотензии. Постуральная гипотензия воспринимается некоторыми докторами как сигнал к отмене или снижению дозы α -блокаторов, что является типичной ошибкой. На самом деле возникновение постуральной гипотензии связано с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом объема циркулирующей жидкости, а не с прямым действием препаратов. Поэтому доза α -блокаторов при возникновении постуральной гипотензии не должна снижаться и препараты этой группы не должны отменяться [6]. Наиболее тяжелые пациенты — это пациенты со стойкой гипотонией или тенденцией к ней в межприступном периоде. У этих пациентов α -адреноблокаторы являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока [7]. Полное исчезновение гипертонических кризов, стабилизация уровня АД, отсутствие тахикардии произошли у пациентки к 20.01.21.

ЭКГ от 19.01.21 ЭКГ — ритм синусовый, с ЧСС = 80 ударов в минуту, диффузные изменения миокарда.

Кислотно-основное равновесие (КОР) от 19.01.21 ABE, ммоль/л = 0,5, GGLU = 2,0, сHCO₃(P) = 24,7, cLac = 0,6, ctHbgl = 122, mOsm, mmol/kg = 267,1, pCO₂, mmHg = 46,7, ph = 7,36, pO₂, mmHg = 52,6, sO₂% = 86, время = 6:10, гематокрит = 37,6, калий = 3,1 ммоль/л, кальций ионизированный = 1,18 ммоль/л, натрий = 134,3 ммоль/л, хлориды = 99,7 ммоль/л). Анализ крови клинический от 19.01.21 гемоглобин = 122 г/л, лейкоциты = $8,3 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты = $300 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты = $4,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Сахар крови = 6,8 ммоль/л.

Критерии подготовленности к оперативному вмешательству при феохромоцитоме:

- уменьшение (исчезновение) гипертонических кризов;
- купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);
- нивелирование нарушений ритма;
- коррекция метаболических расстройств.

Типичные ошибки в предоперационной подготовке:

- отмена или снижение дозы α -адреноблокаторов при постуральной гипотензии и тахикардии в начальной фазе приема препарата;
- наличие исходной гипотонии расценивается как противопоказание к назначению α -адреноблокаторов;

- попытка компенсации гиповолемии и гипотонии инфузией жидкости или введением вазопрессоров без применения α -адреноблокаторов;
- попытка компенсации тахикардии назначением β -адреноблокаторов без предварительного достижения α -блокаторов.

20.01.21 пациентке была проведена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия слева в условиях комбинированной анестезии с ИВЛ. Наложена цианакрилатный клей Dermabond. Послеоперационный период без особенностей. Послеоперационная рана заживала первичным натяжением. Результаты гистологического исследования (патолого-анатомического исследования операционного материала с опухолью): феохромоцитомы левого надпочечника (диаметр 4,5 см) с очаговой сосудистой инвазией, без признаков капсулярной инвазии. После проведенной операции пациентке было рекомендовано ограничение физической нагрузки в течение 6–8 недель, прием препарата кортеф по схеме 2 таб. утро, 1,5 таб. — обед, 1 таб. в 20 ч. Через месяц приема препарата кортеф доза постепенно снижалась с последующей полной отменой препарата через три месяца с момента его назначения. За период постепенного снижения дозы препарата кортеф у пациентки дважды возникали эпизоды падения уровня АД, сопровождающиеся резкой общей слабостью, тошнотой, что замедляло темпы снижения дозы препарата кортеф.

С момента полной отмены препарата кортеф пациентке проведено обследование: от 25.04.21 АКТГ = 28 пг/мл (10–185), анализ мочи на кортизол из суточного количества = 8,3 мкг/сут (4,3–176), кортизол в крови = 5,9 (3,7–19,4) мкг/дл. Пациентке было проведено генетическое тестирование на мутации RET, VHL, SDHB, SDHD.

Результат молекулярно-генетического исследования от 09.07.21 Проведено таргетное секвенирование (панель «Наследственные опухолевые синдромы»). Исследованные гены: APC, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BLPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, FANCM, FH, FLCN, GNAS, GREM1, MAX, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RADSD, RADS1, RADS1C, RADS1D, RB1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN. Заключение: патогенные/вероятно патогенные варианты генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ретроспективных и проспективных генетических исследований, выполненных на больших выборках пациентов с хромаффинными опухолями, почти у 30% больных имеются генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. В 32–38% наблюдений отмечается мутация генов, ответственных за синтез сукцинатдегидрогеназы, D-или B-субъединицы (SDHD или SDHB) [5]. Заболевание проявляется возникновением функционирующих параганглиом, как правило, множественных, с высоким злокачественным потенциалом. Фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы у таких пациентов составляет 15–40%. Двустороннее поражение надпочечников отмечается в 40% случаев, вненадпочечниковое поражение — в 70% [3]. При этом генетическом дефекте параганглиомы характеризуются

преимущественно норадреналиновым типом секреции. Генетическое тестирование было рекомендовано пациентке, так как, по данным многочисленных генетических исследований, проведенных на больших выборках пациентов с хромаффинными опухолями, было выявлено, что у 25–35% больных феохромоцитомой имеются генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу, ответственные за возникновение заболевания [7]. Так, в 32–38% наблюдений феохромоцитомы может встречаться в рамках синдрома SDH или синдрома функционирующей параганглиомы (мутация SDH-B (1p35–36) или SDH-D (11q23), а также A и C субъединицы). В 30–35% случаев феохромоцитомы является проявлением болезни фон Хиппеля-Линдау (мутация VHL-гена 3 хромосомы), в 20–22% — компонентом синдрома МЭН 2А или синдрома Сиппла (мутация RET-протоонкогена 10 хромосомы с 10 по 16 экзон), в 4–6% — МЭН 2Б или синдрома Горлина (мутация RET-протоонкогена 10 хромосомы в 883 или 918 кодоне 11 экзона), в 8–14% — нейрофиброматоза 1-го типа или болезни Реклингхаузена (мутация NF-1 гена (17q11)) [5].

Через год после оперативного лечения пациентке проведены контрольный осмотр и обследование.

20.01.22 Жалоб нет. Рост = 165 см, вес = 92, ИМТ = 34,07 кг/м².

Система органов дыхания: дыхание через нос свободное, ЧДД = 15 ударов в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево, +2,0 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС = 80 ударов в минуту, АД при осмотре (левая рука) = 120/80 мм рт. ст., (правая рука) = 115/70 мм рт. ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена.

ЭКГ от 20.01.22 ЭКГ — ритм синусовый, с ЧСС = 76 ударов в минуту, диффузные изменения миокарда.

Метанефрин = 210 мкг/сут. (менее 320,0), **норметанефрин** = 300 (менее 390) от 24.01.22.

АКТГ 21.01.22 АКТГ = 38 пг/мл (10–185), анализ мочи на кортизол из суточного количества = 9,6 мкг/сут. (4,3–176), кортизол в крови = 5,4 (3,7–19,4) мкг/дл.

Магнитно-резонансная томография почек и надпочечников с контрастным усилением от 23.01.22.

Правая почка — 95*45*43 мм, левая почка — 96*48*45 мм. Контуры ровные, четкие. Хорошо дифференцируются корковое и мозговое вещество. Сосудистые ножки не изменены. Паранефральная клетчатка не изменена. Контуры правого надпочечника ровные и четкие, надпочечник обычной треугольной формы, размеры 3,49*2,8 см. Толщина ножек — 3,3 мм, структура надпочечника однородная. Состояние после удаления феохромоцитомы левого надпочечника. В ложе удаленного надпочечника дополнительных объемных образований не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Заключение: состояние после удаления левого надпочечника по поводу феохромоцитомы от 2021 г. За рецидив МР данных не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенность представленного клинического случая заключается в том, что диагноз феохромоцитомы длительное время не был установлен, пациентка длительно наблюдалась

у кардиолога с диагнозом гипертоническая болезнь. Отдельно необходимо отметить, что у пациентки отмечался очень высокий исходный уровень метанефрина и норметанефрина, большие размеры опухоли 4,0*3,9*4,5 см и относительная эффективность применяемых лекарственных препаратов. Нельзя не отметить в данном клиническом случае и сложность

принятия решений в условиях коморбидной патологии, сочетающей в себе эндокринологическую и хирургическую проблемы. Важным моментом в представленном клиническом случае является своевременная хирургическая коррекция, что непосредственно повлияло на прогноз и качество жизни пациентки.

Литература

1. Мохорт Т. В., Велесевич Е. И., Мохорт Е. Г. Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016; 1: 4–7.
2. Впервые выявленные объемные образования надпочечников: диагностика и дифференциальная диагностика: пособие для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР, 2009; 68 с.
3. Бельцевич Д. Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой. Эндокринология. 2009; 6 (50): 30–33.
4. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина. 2005; 216 с.
5. Кишкун А. А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике. М.: Лабора, 2007; 400 с.
6. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы параганглиомы. М., 2015.
7. Бельцевич Д. Г., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Феохромоцитома. Проблемы эндокринологии. 2010; 56 (1): 63–71.

References

1. Mokhort TV, Velesevich EI, Mokhort EG. Feokhromotsitoma: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2016; 1: 4–7. Russian.
2. Vpervye vyyavlennye ob'emnye obrazovaniya nadpochechnikov: diagnostika i differentsial'naya diagnostika: posobie dlya vrachey, okazyvayushchikh spetsializirovannuyu meditsinskuyu pomoshch'. Pod red. Dedova II, Mel'nichenko GA M.: GEOTAR. 2009; 68 s. Russian.
3. Bel'tsevich DG. Osobennosti obsledovaniya i vedeniya bol'nykh s feokhromotsitomoy. Endokrinologiya. 2009; 6 (50): 30–33. Russian.
4. Dedov II, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Mel'nichenko GA. Feokhromotsitoma. M.: Prakticheskaya meditsina. 2005; 216 s. Russian.
5. Kishkun AA. Gormonal'nye i geneticheskie issledovaniya v klinicheskoy praktike. M.: Labora, 2007; 400 s. Russian.
6. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu feokhromotsitomy paragangliomy. M., 2015. Russian.
7. Bel'tsevich DG, Troshina EA, Yukina MYu. Feokhromotsitoma. Problemy endokrinologii. 2010; 56 (1): 63–71. Russian.

СОЦИАЛЬНО-ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНЫЕ И ЭТИКО-КОММУНИКАТИВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ В СРЕДЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

В. Н. Сокольчик¹ ✉, А. И. Климович²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Синдром эмоционального выгорания является актуальной проблемой современного общества. Полученные данные позволяют утверждать, что представители медицинской профессии больше других подвержены данному заболеванию. Вместе с тем отсутствуют всеобщие программы поддержки медицинских работников, страдающих данным синдромом, что в особо тяжелых случаях может привести к потере медицинского работника. Цель исследования — выявить социально-экзистенциальные и этико-коммуникативные предпосылки эмоционального выгорания в среде медицинских работников для выработки рекомендаций, способствующих предотвращению изучаемого синдрома. Авторы рассматривают медицинского работника многоаспектно: как значимый и длительно возобновляемый ресурс здравоохранения с позиции Public Health и как страдающую личность, у которой зачастую не сформированы профессиональные паттерны эмпатии. Основным материалом исследования составляют данные интервьюирования и анкетирования медицинских работников, проводившиеся в Белорусском государственном медицинском университете, Белорусской государственной медицинской академии последипломного образования, а также контент-анализ международных опросов, медицинских чатов, социальных сетей. Основные методы: анкетирование, интервьюирование, контент-анализ.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, медицинский работник, длительно возобновляемый ресурс, этические знания, коммуникативные навыки, симпатия, эмпатия

Вклад авторов: В. Н. Сокольчик, А. И. Климович — методология исследования, подготовка и написание материала (статьи); В. Н. Сокольчик — интервьюирование и анкетирование врачей в Белорусской медицинской академии последипломного образования, обработка полученных данных; А. И. Климович — подготовка введения, изучение статистики в мировой практике, редактирование материала.

✉ **Для корреспонденции:** Валерия Николаевна Сокольчик

ул. Лопатина, д. 1, кв. 92, дер. Копище, Минский район, Минская обл., 220125, Республика Беларусь; vsokolchik@mail.ru

Статья поступила: 21.07.2022 **Статья принята к печати:** 26.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.052

SOCIOEXISTENTIAL, ETHICAL AND COMMUNICATION CONDITIONS FOR EMOTIONAL BURN-OUT AMONG MEDICAL WORKERS

Sokolchik VN¹ ✉, Klimovich AI²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The burnout syndrome is a disease of modern societies. The acquired data prove that health professionals are more prone to the disease than others. Global programs supporting health professionals with this syndrome are lacking. In most severe cases, this can result in a loss of a professional. The purpose of this study was to detect socioexistential, ethical and communication conditions for emotional burnout among healthcare professionals to develop recommendations that prevent the examined syndrome. The authors consider a health worker as a significant and continuously renewable health resource (from Public Health perspective) and as a compassionate person without professional patterns of empathy. The basic study material includes data obtained during interviewing and questioning of medical workers at the Belarusian State Medical University and Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education and content analysis of international interviews, medical chats and social networks. The principal methods include questioning, interviewing and content analysis.

Keywords: professional burnout syndrome, healthcare worker, continuously renewable resource, ethical knowledge, communication skills, sympathy, empathy

Author contribution: Sokolchik VN, Klimovich AI — research methodology, preparing and writing an article; Sokolchik VN — interviewing and questioning doctors at the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, processing obtained data; Klimovich AI — preparing an introduction, examining statistics in global practice, data editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Valeriya N. Sokolchik

ul. Lopatina, 1, apt. 92, village Kopishche, Minsk district, Minsk region, 220125, Republic of Belarus; vsokolchik@mail.ru

Received: 21.07.2022 **Accepted:** 26.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.052

Синдром эмоционального выгорания (далее СЭВ) — одно из наиболее актуальных заболеваний современности, существенно влияющее на личную и общественную жизнь, профессиональную деятельность. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально включила профессиональное выгорание в 11 пересмотр Международной классификации болезней (МКБ-11) от 1 января 2022 г. Согласно этому решению, речь идет о клинически значимом синдроме, «проистекающем от ситуации хронического стресса

на рабочем месте, которую не удастся успешно преодолеть» [1].

Согласно исследованию профессора социологии Гамбургского университета Торстен Хайнеманн и клинического психолога и психотерапевта Франкфуртского университета им. И. Ф. Гёте Линды Хайнеманн СЭВ является «одной из наиболее актуальных и обсуждаемых проблем психического здоровья в современном обществе» [2].

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных СЭВ, а также исследований, тренингов

и обучений, СЭВ не только не преодолен сегодня, но скорее становится все более актуальным, чему во многом поспособствовала пандемия COVID-19 и связанные с ней значительные перестройки общественной и профессиональной жизни.

Для ряда профессий СЭВ является особенно значимым, поскольку требования общества к этим профессиям предельно высоки, общение с людьми здесь не ограничивается функциональным подходом, а регламентируемость профессиональной деятельности определяется не только «жесткими» правовыми, но и «мягкими» этическими нормами. К числу таких профессий, безусловно, относятся профессии медицинских работников.

При этом большое количество современных исследований [3] концентрируется либо на диагностике СЭВ, либо на изучении факторов преодоления СЭВ с помощью социальных и психологических инструментов — как правило, грамотного менеджмента в организации и обучения методикам снятия стресса. Не умаляя значимости таких исследований и практик, авторы считают, что непосредственно в медицинской среде вопросы развития СЭВ у работников во многом связаны, во-первых, с организацией работы системы здравоохранения, во-вторых, с необходимостью грамотного обучения медицинского персонала не только в контексте строго профессиональных знаний, но и в воспитании гибкого креативного клинического мышления, психологической и эмоциональной устойчивости, и, в-третьих, с недостатком этических и коммуникативных компетенций медицинских работников, неумением проявлять эмпатию и уважение к автономии пациента.

Таким образом, цель исследования — выявить социально-экзистенциальные и этико-коммуникативные предпосылки эмоционального выгорания в среде медицинских работников для выработки рекомендаций, способствующих предотвращению данного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на основании интервьюирования и анкетирования врачей в Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО), Белорусском государственном медицинском университете (БГМУ), общения с медицинскими работниками (врачами и медицинскими сестрами), пациентами и представителями общественных организаций в сфере биомедицины. Также был использован контент-анализ анкетирования врачей по вопросам СЭВ, находящегося в открытом доступе, анализа чатов и социальных сетей медицинских работников, обсуждения кейсов и ситуаций с врачами во время тематических дискуссий в БелМАПО.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существующая проблема распространения СЭВ среди медицинских работников должна быть рассмотрена в социальном и личностном (экзистенциальном) измерениях, что позволяет наметить пути для выработки рекомендаций и практических мер, способствующих предотвращению СЭВ в медицинской среде.

В социальном измерении среди условий, ведущих к стрессу в процессе осуществления профессиональной деятельности и в дальнейшем к профессиональному выгоранию, исследователями приводятся следующие

факторы, характерные как для медицинских работников, так и для представителей других профессий: проявления экономической, социально-политической нестабильности, высокая конкурентность, ненадлежащие условия труда, несоблюдение режима труда и отдыха, наличие конфликтных ситуаций в рабочем процессе, отсутствие гарантий сохранения рабочего места, ущемление личностных амбиций, проблемы в процессе коммуникации врач-пациент, отсутствие удовлетворительного материального стимулирования [4].

Объективно рассматривая медицинских работников как значимый ресурс системы здравоохранения (и общества в целом), мы можем определить его как «длительно возобновляемый», учитывая, что на подготовку одного специалиста необходимо затратить от шести до пятнадцати (и более) лет при условии сочетания теоретического и практического компонентов обучения. Кроме того, специалисту медицинского профиля, непосредственно работающему с пациентами, необходимо привить идеи и ценностные установки гуманизма, милосердия, эмпатии, что сложно «заложить» в учебные пособия, а также сформировать у него коммуникативные, правовые, исследовательские и т. д. профессиональные компетенции.

Не стоит недооценивать факт истощения этого «длительно возобновляемого» ресурса в связи с переквалификацией медицинского работника и его ухода в другую профессиональную сферу, а также возможную трудовую миграцию в поисках лучших условий труда, оплаты, эмоционального климата и т. д.

На сегодня отсутствуют статистические данные, которые бы позволили точно утверждать, какой процент медицинских работников покидает сферу здравоохранения в связи с эмоциональным выгоранием. Неизвестен возрастной фактор таких лиц, их стаж работы, отсутствуют данные о количестве выполняемых одним работником ставок, количестве принимаемых пациентов за один день работы (при этом для врачей, работающих в поликлинике, необходимо также ранжировать нагрузку, связанную с приемом в поликлинике и визитами на дому). Таким образом, трудно проанализировать, какое количество медицинских работников и каких специализаций в большей степени страдает от СЭВ, как изменилось их количество в период пандемии COVID-19 и т. д. Очевидна необходимость широкомасштабного научно-практического СЭВ медицинских работников на постсоветском пространстве в период пандемии COVID-19 в контексте условий труда, поставленных задач и возможности их реализации. Такое исследование необходимо для разработки актуальных рекомендаций по предотвращению СЭВ среди медицинских работников, что позволит улучшить социальные условия, структурировать труд медицинских работников, совершенствовать систему организации здравоохранения.

Если в социальном измерении мы рассматриваем предотвращение СЭВ у медицинских работников в контексте функционирования и совершенствования Public Health, а также собственно системы организации медицинской деятельности и системы медицинского образования в обществе, то в личностном (экзистенциальном) измерении в фокусе внимания должны быть прежде всего психо-эмоциональные факторы, приводящие к СЭВ медицинских работников, и возможные пути их предотвращения.

В экзистенциальном измерении, рассматривая медицинского работника как отдельную личность, а не как

«длительно возобновляемый» ресурс здравоохранения, можно говорить о проявлениях эмоционального выгорания в широком спектре: от личностного кризиса до самоубийства. Так, например, согласно исследованиям, проводимым в США, в связи с фактором эмоционального выгорания ежегодно погибает от 300 до 400 терапевтов (данные являются приблизительными, точная статистика отсутствует), при этом задумываются об этом до 7% медицинских работников, принимавших участие в опросе, 35% отмечали, что в случае появления таких мыслей они не станут обращаться за помощью [5].

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что медицинские работники прибегают к самоубийству в 1,5–4 раза чаще, чем представители других профессий, независимо от гендерного фактора, при этом наиболее часто это случается среди тех групп, которые имеют доступ к лекарственным средствам, используемым часто как инструмент для самоубийства [6, 4].

Среди возможных предпосылок, ведущих к такому трагическому варианту развития событий, большое значение имеет отсутствие этико-коммуникативных знаний и навыков. Этический плюрализм, столкновение абсолютистской и утилитаристской стратегий, подмена этической составляющей понятием «здорового смысла», столкновение этической идеологии и правовых норм, политических коллизий, экономических факторов ложатся тяжелым грузом на плечи современного медицинского работника.

Проблема состоит в том, что этическая (биоэтическая) подготовка медицинских работников зачастую остается на уровне «Клятвы Гиппократова» и не включает изучения современных наработок, рекомендаций, норм международных документов, наконец, принципов и правил современной биоэтической этики и основанных на них кейсов из отечественной и международной медицинской практики. Проводя дискуссии по вопросам биоэтической (медицинской) этики, авторы неоднократно сталкивались с проблемой тотального незнания врачами (медицинскими сестрами) Международного кодекса медицинской этики ВМА [7], Конвенции о правах человека и биоэтике [8] и др., а также базовых этических рекомендаций, например о работе с детьми, пациентами психиатрического профиля, принятии медицинских решений в ситуации конца жизни, алгоритмами работы с информированным согласием, этико-правовыми вопросами соблюдения врачебной тайны и т. д. [9].

Воспитание у медицинских работников современного этического сознания, умения ориентироваться в сложных и многозначных ситуациях, понимание значимости междисциплинарного подхода — все это является сегодня обязательным условием профессионального медицинского образования, в том числе и системы повышения квалификации медицинских работников. Так, в БелМАПО большой популярностью среди врачей пользуются курсы повышения квалификации по этике — «Этико-правовые основы деятельности этических комитетов и комиссий в здравоохранении», «Этико-правовая компетентность врача», «Биоэтические аспекты коммуникации в здравоохранении», созданные для формирования и развития у врачей этических навыков, здесь в частности изучаются современные подходы в работе систем здравоохранения, основанные на современных этико-правовых принципах и правилах. Серьезный минус заключается в том, что «пропускная способность» данных курсов на сегодня невелика, поэтому на них приглашаются

в основном руководители системы здравоохранения, предполагая, что впоследствии они организуют обучение в коллективах. Думается, что правильно было бы расширить такого рода обучение/повышение квалификации за счет этических (биоэтических) предметов в медицинских вузах, постоянных тренингов, курсов, мастер-классов для рядовых врачей и медицинских сестер.

Такая деятельность может осуществляться не только государственными структурами, но и общественными медицинскими объединениями и организациями, журналами и пр. Положительным примером может служить проведение серии конференций в Минске в 2016–2019 гг., организованных Министерством здравоохранения Республики Беларусь при поддержке комитета по биоэтике Совета Европы DH-Bio, по правам человека и биоэтике для медицинских и юридических работников, научно-практической конференции в 2019 г. «Этико-правовые вопросы обеспечения прав пациентов и медицинского работника в условиях современного здравоохранения» (ООО «Юрспектр»), постоянная этическая рубрика в журнале «Главная медицинская сестра» (ООО «Информационное агентство Гревцова»), организация рубрики «Врач — пациент» на сайте Республиканского центра биоэтики (<https://bioethics.belmapo.by/>) и т. д.

Еще одним значимым фактором, косвенно влияющим на профессиональное выгорание в среде медицинских работников, является расширение автономии пациента. С одной стороны, это закономерный процесс, проявляющий развитие самосознания современного пациента, с другой стороны, этот процесс имеет и негативную составляющую, поскольку может приводить к росту случаев так называемого «пациентского экстремизма», проявляющегося в необоснованных жалобах на медицинских работников. Так, согласно данным опроса, проведенного в ноябре 2019 г. совместно социальной сетью «Доктор на работе» и RNC Pharma, среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью, неадекватное поведение встречается в 63% случаев, в 32% врачи сталкивались с грубостью лиц, пришедших на прием, и рассматривают это уже как часть устоявшегося поведения пациентов, только 3% отмечали, что пациенты во время медицинского интервью всегда ведут себя вежливо и остаются в рамках приличий [10].

Вместе с тем, рост автономии пациента нужно научиться принимать как естественное развитие человека и общества и в то же время как формирующийся процесс «разделения ответственности», сопровождающийся признанием абсолютного права пациента принимать решения относительно его собственной жизни и здоровья. К сожалению, нередко медицинские работники предпочитают отказывать пациенту в признании его автономии, предполагая, что знают ситуацию гораздо лучше и, соответственно, примут решение более правильно и взвешенно [11]. При этом, с одной стороны, медицинский работник оказывает давление, что приводит к дополнительной эмоциональной нагрузке на него, с другой стороны — он не готов (и не всегда умеет) слышать пациента, что психоэмоционально не позволяет ему разделить ответственность и в определенном смысле «отпустить ситуацию».

Отдельного внимания с точки зрения предотвращения СЭВ заслуживает навык эмпатии, о котором в среде медицинских работников рассуждают как о чувстве, приходящем к медицинскому работнику с опытом. Однако «правильному» проявлению эмпатии медицинский

Таблица. Таблица взаимных ожиданий

№ позиции	Пациент	Врач
1	«Эмпатия», «доброта», «душевность», «диалог»	«Доброжелательный», «позитивно настроенный», «коммуникабельный»
2	«Уважительность» и «внимательность» по отношению к пациентам	«Уважение», «Доверие врачу»
3	«Ум и знания», «любовь к профессии»	«Порядочный», «спокойный и опрятный»
4	«Чувство долга», «терпеливость», «чуткость», «интуиция», «серьезность», «чувство юмора»	«Краткость и четкость в описании симптомов», «четкое следование предписаниям врача»

работник также должен обучаться, поскольку этот сформированный навык является одним из барьеров СЭВ. Эмпатия медицинского работника не должна пониматься как обычное сочувствие или сопереживание, такой уровень эмпатии более соответствует английскому термину «sympathy», что предполагает как раз вовлеченность в проблему другого, совместное сопереживание с акцентом на эмоциональности, собственной вовлеченности в проблему [12]. Эмпатия же, абсолютно необходимая медицинскому работнику и при этом не подвергающая его факторам усиления СЭВ, предполагает деятельное сочувствие и участие, с акцентом на сопереживании посредством деятельности, практической помощи и, конечно, включения коммуникативных навыков для ее осуществления.

В проведенном в 2018 г. анонимном опросе медицинских работников и пациентов (50 практикующих врачей и 50 пациентов) респондентам было предложено перечислить и распределить по значимости/позициям (1–4) качества, которые они определяют как необходимые для врачей/пациентов и ожидают увидеть на приеме. При формировании таблицы взаимных ожиданий на первом месте в ожиданиях пациентов по отношению к медицинским работникам практически все обозначили эмпатию и коммуникативные навыки, на втором — уважение. Практически также определяли приоритеты и медицинские работники по отношению к пациентам — на первом месте позитивный настрой и умение коммуницировать, на втором — уважение. Кстати, как таковые акценты на профессиональных данных в «листе ожиданий» пациентов появились только в третьей строчке сводной таблицы, обозначенные как «ум и знания» и «любовь к профессии» (табл.).

Таким образом, коммуникативные навыки должны быть сформированы у каждого медицинского работника в обязательном порядке и предполагают не только знания и правильные этические установки, но и умение применять коммуникативные навыки, технологии общения. Этому способствуют специальные тренинги, семинары, курсы повышения квалификации (например, в БелМАПО — курсы «Культура социальных отношений», «Технологии делового общения», разработанные на кафедре общественного здоровья и здравоохранения).

К числу основных этико-коммуникативных принципов и практических навыков, владение которыми способствует установлению позитивных взаимоотношений врача и пациента и, как следствие, препятствует эмоциональному выгоранию медицинского работника, относятся:

- установка на пациентоориентированность и человекоцентризм;
- уважение к пациенту, понимаемое как уважение достоинства пациента, его ценностей и приоритетов, его решений, в том числе если пациент осознанно отказывается от помощи (медицинский работник может объяснить и посоветовать, но не имеет морального права «давить», вынуждать и поучать);

- соблюдение правила говорить пациентам правду (о диагнозе, состоянии, перспективах и пр.): правда должна быть сказана, но делать это нужно деликатно и аккуратно, продуманно, соотносясь с обстоятельствами и состоянием пациента;
- уважение конфиденциальности данных пациентов: помнить, что вести беседу по поводу диагноза, лечения, прогноза и любой личной информации пациента возможно только с ним самим, либо с его законными представителями (если пациент не способен принимать решения), либо с указанными пациентом лицами;
- умение слушать и слышать пациента, умение начинать и заканчивать диалог, запрет на использование в речи эфемизмов, ненормативной лексики, сленга и т. д.;
- поощрение общения пациента с его близкими, что может стать лучшим лекарством и наиболее успешной терапией для пациента;
- требование не использовать срочность/загруженность как повод для неуважения или исключения формальностей в общении с пациентом (например, не считают нужным поздороваться, постучать в дверь палаты и т. д.);
- сохранение и уважение корпоративной культуры, что предполагает, в частности, никогда не высказывать пациенту негативное отношение к действиям других медицинских работников;
- и, наконец, установка на «сбережение себя», что выражается в установлении границ общения с пациентом (его родственниками), временных рамок общения, умение вовремя «переключаться» на другие (в том числе личные) проблемы и вопросы [13].

ВЫВОДЫ

Изучая освещение проблемы СЭВ в современной научной литературе, проводя интервьюирование и опросы врачей, пациентов, медицинских сестер, авторы пришли к следующим выводам.

Во-первых, для предотвращения СЭВ в среде медицинских работников необходима реструктуризация и гуманизация системы здравоохранения на основании принципов человекоцентризма, пациентоориентированности, а также с учетом специфики длительного возобновления ресурса медицинских работников. Необходимо также проведение специального обучения медицинских работников «самосбережению», мониторинг текущей ситуации в отношении СЭВ, организация психологического консультирования, построение единой системы психологической поддержки и реабилитации медицинских работников, находящихся в кризисной ситуации. Считаем, что основой для такой работы должны служить значимые страновые

исследования, которые позволят выявить точный процент медицинских работников, страдающих СЭВ.

Во-вторых, в рамках реструктурирования системы здравоохранения необходимо расширить программы обучения этико-коммуникативным навыкам, обеспечивающим предотвращение и сдерживание процесса эмоционального выгорания у медицинских работников. Такие программы должны проводиться постоянно в виде курсов повышения квалификации, тематических конференций, общественных инициатив, тренингов, семинаров и пр.

Литература

1. Burn-out an «occupational phenomenon»: International Classification of Diseases. World Health Organisation [Cited 2022, Feb 28] Available from: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
2. Heinemann LV, Heinemann T. Burnout Research: Emergence and Scientific Investigation of a Contested Diagnosis. SAGE Open. [Internet]. 2017. March. [Cited 2022, March 1]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2158244017697154>
3. Чернышкова Н. В., Дворникова Е. О., Малинина Е. В. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников государственных и частных медицинских учреждений. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2018; 4: 61–72.
4. Синдром профессионального выгорания, профилактика и коррекция: методическое пособие: Калуга, 2013; 17 с.
5. Dubosar R. After physician dies by a suicide. ACP Internist. [Internet]. 2021. Sept. [Cited 2022, Feb. 28]. Available from: <https://acpinternist.org/archives/2021/09/after-a-physician-dies-by-suicide.htm>
6. Филоненко А. В., Голеньков А. В., Филоненко В. А., Орлов В. Ф., Деомидов Е. С. Самоубийство среди врачей и медицинских работников: обзор литературы. Суицидология. 2019; 3 (36): 42–58.
7. Международный кодекс медицинской этики. [Cited 2022, Feb 28]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1mYnBznM4r-bKgdD2_9NQumMF_mHW4irv/view
8. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о защите прав человека и биомедицине. [Cited 2022, March 2]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1aOrkLnEYoub0VZMgj-NLoA6zTuldRLOu/view>
9. Соколович В. Н. Коммуникация врача и пациента: на перекрестках этики и прав человека. Здравоохранение Беларуси. 2020; 11 (884): 44–50.
10. RNC Pharma и «Доктор на работе» представляет результаты опроса: 95% врачей сталкиваются во время работы с грубостью и неадекватным поведением пациентов [Internet]. 2019. Nov. [Cited 2022, Feb 28]. Available from: https://rncph.ru/news/19_11_2019.
11. Mclean K, Writer G. Doctor needs to talk about death instead of trying to keep patients alive at any cost [Internet]. 2020. Jan. Available from: https://www.huffpost.com/entry/doctors-talking-to-patients-death_n_5e272d2dc5b63211761a5c30.
12. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. Am J Psychiatry. 2002; 159 (9):1563–1569.
13. Sokolchik V. Respecting the Autonomy of the Dying Patient/ Approaches to Death and Dying: Bioethical and Cultural Perspectives edited by Marta Szabat and Jan Piasecki: Krakow, 2021; 67–79.

References

1. Burn-out an «occupational phenomenon»: International Classification of Diseases. World Health Organisation [Cited 2022, Feb 28]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
2. Heinemann LV, Heinemann T. Burnout Research: Emergence and Scientific Investigation of a Contested Diagnosis. SAGE Open [Internet]. 2017. March. [Cited 2022, March 1]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2158244017697154>
3. Chernyshkova NV, Dvornikova EO, Malinina EV. Osobennosti sindroma jemocional'nogo vygoranija u medicinskih robotnikov gosudarstvennyh i chastnyh medicinskih uchrezhdenij. Vestnik JuUrGU. Serija «Psihologija». 2018; 4: 61–72. Russian.
4. Sindrom professional'nogo vygoranija, profilaktika i korrekcija: metodicheskoe posobie: Kaluga, 2013; 17 p. Russian.
5. Dubosar R. After physician dies by a suicide. ACP Internist. [Internet]. 2021. Sept. [Cited 2022, Feb. 28]. Available from: <https://acpinternist.org/archives/2021/09/after-a-physician-dies-by-suicide.htm>
6. Filonenko AV, Golenkov AV, Filonenko VA, Orlov VF, Deomidov ES. Samoubijstvo sredi vrachej i medicinskih robotnikov: obzor literatury. Suicidologija. 2019; 3 (36): 42–58. Russian.
7. Mezhdunarodnyj kodeks medicinskoj jetiki. [Cited 2022, Feb 28]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1mYnBznM4r-bKgdD2_9NQumMF_mHW4irv/view Russian.
8. Konvencija o zashhite prav i dostoinstva cheloveka v svjazi s primeneniem dostizhenij biologii i mediciny: Konvencija o zashhite prav cheloveka i biomedicine. [Cited 2022, March 2]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1aOrkLnEYoub0VZMgj-NLoA6zTuldRLOu/view> Russian.
9. Sokolchik VN. Kommunikacija vracha i pacienta: na perekrestkah jetiki i prav cheloveka. Zdravoohranenie Belarusi. 2020; 11 (884): 44–50. Russian.
10. RNC Pharma i «Doktor na rabote» predstavljajet rezul'taty oprosa: 95% vrachej stalkivajutsja vo vremja raboty s grubost'ju i neadekvatnym povedeniem pacientov. [Internet]. 2019. Nov. [Cited 2022, Feb. 28]. Available from: https://rncph.ru/news/19_11_2019.
11. Mclean K, Writer G. Doctor needs to talk about death instead of trying to keep patients alive at any cost [Internet]. 2020. Jan. Available from: https://www.huffpost.com/entry/doctors-talking-to-patients-death_n_5e272d2dc5b63211761a5c30
12. Hojat M. Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. Am J Psychiatry. 2002; 159 (9):1563–1569.
13. Sokolchik V. Respecting the Autonomy of the Dying Patient/ Approaches to Death and Dying: Bioethical and Cultural Perspectives edited by Marta Szabat and Jan Piasecki: Krakow, 2021; 67–79.

МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ

Ч. С. Павлов¹, В. И. Ковалевская² ✉, Т. М. Литвинова¹, Б. А. Волель¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²РОО «По развитию научной практической деятельности в сфере комплексного изучения печени врачами различных специальностей», Москва, Россия

В статье в хронологической последовательности описаны этапы развития медицинского образования и обсуждены основные модели организации университетов, а также процесс эволюции научных подходов к их формированию на протяжении истории. Перечислены предпосылки пересмотра подходов к последовательному изменению модели университетского образования и направления поиска, положенные в основу современной концепции образования. Отдельно рассмотрены преимущества и недостатки университетов «третьего поколения», сформировавшихся под влиянием промышленной революции. Обсуждаются значение и роль университета на современном этапе развития общества и экономики. В заключение делается вывод о том, что потребности в сфере образования требуют от университетов кардинальной трансформации, выбора максимально широкого спектра и качественного уровня, реализуемых научных и образовательных программ, поиска новых подходов в рамках массового и элитарного образования. Государственная поддержка, протекционизм, коммерциализация знаний, междисциплинарная интеграция и сотрудничество с ведущими компаниями и научно-исследовательскими структурами в рамках национальных научных лабораторий позволят обеспечить трансфер технологий для развития университета нового поколения, отвечающего современным задачам и потребностям интенсивного развития государства.

Ключевые слова: образовательные модели, трансформация университета, научно-исследовательский университет, университет «третьего поколения», навыки научной работы, междисциплинарный подход

Вклад авторов: Ч. С. Павлов разработал концепцию и структуру статьи, подготовил выводы и доработал текст статьи; В. И. Ковалевская внесла существенный вклад в концепцию статьи, изучила литературные источники, провела анализ данных, подготовила текст статьи. Т. М. Литвинова, Б. А. Волель осуществляли научное руководство, разработали концепцию статьи, доработали текст, окончательно утвердили публикуемую версию статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Виктория Исааковна Ковалевская
ул. Россолимо, д. 11, стр. 2, г. Москва, Россия; vi_kovalevskaya@mail.ru

Статья поступила: 28.07.2022 **Статья принята к печати:** 21.08.2022 **Опубликована онлайн:** 14.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.051

THE MODELS OF MEDICAL EDUCATION: HISTORICAL ASPECTS, CURRENT CONDITION AND CONCERNS

Pavlov ChS¹, Kovalevskaya VI² ✉, Litvinova TM¹, Volel BA¹

¹ Sechenov IM First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Non-profit organization 'Society for the support of scientific and practical activities in the field of complex study of the liver by doctors of various specialties', Moscow, Russia

The article describes stages of medical education development in the chronological order and discusses the principal models of university organization and the process of evolution of scientific approaches to their formation throughout history. Preconditions for reviewing approaches to a subsequent change in the model of university education and direction of the search at the core of the modern educational concept are enumerated. Advantages and shortcomings of third-generation universities formed under the effect of the industrial revolution are separately discussed. The value and role of the university at the modern stage of society and economy development are being considered. It is concluded that educational needs require fundamental transformation, selection of the widest specter and most qualitative level, implemented scientific and educational programs, search for new approaches to mass and elite education. State support, protection, commercialization of knowledge, interdisciplinary integration and cooperation with the leading companies and research structures as part of national scientific laboratories will enable transfer of technologies to develop a new generation university that corresponds to modern tasks and needs of the country intensive development.

Keywords: educational models, university transformation, research university, third generation university, research skills, interdisciplinary approach

Author contribution: Pavlov ChS developed a concept and structure of the article, issued conclusions and finalized the article; Kovalevskaya VI made a significant contribution into the article concept, studied the literature sources, analyzed data and prepared the article. All the authors approved the final version of the article; Volel BA, Litvinova TM carried out scientific management, developed the article concept, finalized the text, finally approved the published version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Victoria I. Kovalevskaya
Rossolimo ul, 11–2, Moscow, Russia; vi_kovalevskaya@mail.ru

Received: 28.07.2022 **Accepted:** 21.08.2022 **Published online:** 14.09.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.051

Новые идеи и открытия в науке изменяют мир и человечество, создают иную точку зрения на окружающую действительность. Стремительное развитие технологий четвертой промышленной революции и цифровая трансформация затрагивают все сферы жизни человека: здоровье, профессиональную деятельность, принципы

социального взаимодействия, вопросы смысла и ценностей человеческой жизни и деятельности, экологические ограничения [1–4]. Реформы высшего образования во многих странах мира меняют вектор развития университета, делая его основным центром генерирования знаний и фактором экономического роста

[4–6]. Одним из достижений образовательной теории XX в. стало понимание того, что образование является частью социального процесса и определяет тренды развития государства [7]. Глобальная смена образовательной модели высших медицинских школ, направленная на усиление доли научной составляющей, определила необходимость объединения доказательной медицины и исследовательской деятельности для достижения нового уровня качества медицинского образования [8].

ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ И ОСНОВНЫЕ МОДЕЛИ УНИВЕРСИТЕТОВ

Первые европейские университеты, такие как Болонский (1158), Парижский (1180), Оксфордский (1188) и Кембриджский (1209), появились и существовали под патронажем церкви. Они состояли из трех основных факультетов: богословского, медицинского и юридического. В основе средневековой науки лежала схоластика, умение рассуждать и вести диспуты, обучение носило догматический характер заучивания наизусть. В эпоху Возрождения заложены основы идей европейского гуманизма, поставившего в центр мироздания человека, его свободы и ценности. На волне идей Возрождения в XVI в. университеты отделяются от церкви, что меняет развитие методики преподавания, расширяя возможности для развития исследовательской мысли. Один из примеров того времени университет Падуи, который обеспечил себе независимость от церкви. В этом университете врач и анатом Андреас Везалий на своих лекциях проводил вскрытия тел казненных преступников для наглядного изучения анатомии и понимания работы человеческого организма. Студентам анатомического театра Падуанского университета разрешалось обсуждать то, что они видели в результате анатомических исследований, сомневаться, дискутировать с преподавателями и оспаривать классические работы Галена. В результате нового научного метода наблюдения и открытий в искусстве «перспективы» и рисования объема появился первый, представляющий человеческое тело в разрезе «Анатомический атлас» (1543). С развитием книгопечатания в это же время появились научные журналы для обмена результатами исследований в профессиональном сообществе.

В XVII в. на первый план выходят науки, связанные с изучением и описанием природы. Уильям Гарвей, проведя серию опытов, результаты которых противоречили известным теоретическим постулатам того времени, закладывает основы экспериментальной медицины. Открытие кровообращения и описание работы сердца опубликовано в трактате «*De motu*» («О движении (сердца и крови)»). Благодаря Френсису Бекону, Роберту Бойлю и Исааку Ньютону в XVII в. экспериментальный подход стал основой научной работы, дополнявшей теоретические рассуждения, были заложены основы исследовательского мышления и база научного подхода к миру: классическая ньютоновская физика — наука детерминированная, в которой все может быть объяснено, если что-то не ясно, значит, отсутствует знание вопроса. Доминирующим содержанием науки стали цепи причин и следствий, которые описывали массу и энергию — фундаментальная теория механистического понимания мира и математика Ньютона, которая имеет количественный характер и привела человека к поразительно точным измерениям количеств всего и придала особую строгость всему мышлению в точных науках. Развитие физики

способствовало открытиям в медицине. Джованни Борелли применил достижения механики и физики для изучения костно-мышечной системы, заложил основы биомеханики, развивая идею «устройства человека как сложного механизма». Использование достижений смежных наук позволили ученым того времени сделать такие открытия, как определение объема легких, силы сокращения сердечной мышцы.

К XVIII в. в европейской науке уже сформировались основы академической традиции: научные методы, появившиеся из систематических экспериментов, и навыки научной аргументации, ведущие начало из средневековой схоластики. Преимущественно это были навыки отдельных ученых, заинтересованных в распространении и обмене знаниями и открытиями. В эпоху Великих географических открытий и колониальных завоеваний собирание артефактов и фактических данных в различных областях требовало описания, систематизации и анализа привезенных колониальных коллекций, давало опыт написания и публикации научных текстов в университетах. К XVIII в. уже каждый университет выпускал собственный журнал.

Первая модель классического университета была заложена в XIX в. в Пруссии, когда страна стала центром естественно-научных инноваций, в нее стремились попасть со всей Европы и России для завершения образования. В основу новой концепции университета были положены идеи Просвещения, связанные с развитием рационального мышления и свободомыслия [9]. Министр образования Пруссии Вильгельм фон Гумбольдт, дипломат, философ и лингвист, используя промышленные и технологические амбиции короля Фридриха Вильгельма, убедил его провести реформу образования и основать в Берлине университет (1810) нового типа, когда не зубрежка, но самостоятельная работа студентов были в основе. Впервые учеба и научные исследования в университете были объединены: преподаватель становился научным руководителем студента, который должен был самостоятельно проводить исследования, а не только заучивать материал лекций. Один из первых профессоров и идеологов Берлинского университета Фридрих Шлейермахер утверждал, что важной ролью университета является обучение студентов навыку самостоятельного получения новых знаний, стимулирование интереса к научным исследованиям.

Университетские инновации в организации научного процесса привели к тому, что появились первые исследовательские лаборатории, которые начали привлекать ведущих ученых из разных стран, теперь над исследованиями работали не гении-одиночки, а группы ученых, совместно проводивших эксперименты и обсуждавших их результаты: исследования стали организованными и системными. Научные исследования стали основаны на рациональном методе в экспериментах и умении аргументировать и доказать свою точку зрения, открыты для проверки и верификации результатов другими исследователями, для чего должны были быть опубликованы в специальных журналах и книгах. Университеты, построенные по гумбольдтовской модели, подчинялись целям развития чистой науки. В XIX в. сумма факторов в виде финансовых вложений в национальную модернизацию прусской промышленности, появление новых форм научной работы — лабораторий, изобретение новых технологий в промышленности, помогавших развивать науку (например, первые синтетические красители, которые позволили окрасить клетку и увидеть четко ее структуру), позволили сформировать

существующие и в настоящее время принципы организации фундаментальных исследований. Университеты в разных странах, работавшие по гумбольтовской модели, начали приобретать статусы национальных, становясь предметом гордости, особенно после учреждения Нобелевской премии (1901). Ее присуждение и сейчас указывает, в каких странах находятся ведущие университеты.

Таким образом, в конце XIX в. в Европе и России сложилась модель традиционного классического университета научно-исследовательского типа: идея «зарази ученика духом исследования действительности» показала свою эффективность в развитии науки и ее взаимосвязи с обучением в университетах [10].

В рамках традиционного классического немецкого университета студент должен сформировать наиболее общие, универсальные способности мышления, овладеть методологией научного исследования и рассуждения, что и будет для него инструментом приобретения даже тех знаний, которые преподаватель не в силах предусмотреть [10]. Один из ведущих российских исследователей образования, признанный во всем мире, Сергей Иосифович Гессен писал, что признаком высшей научной школы и неотъемлемой частью преподавания в ней является демонстрация процесса научного исследования на глазах у студентов. Поэтому, по его мнению, преподаватель должен быть активным, действующим ученым, а студент — участником исследовательских работ преподавателя. Смысл лекции преподавателя не в докладе результатов исследования, а в изложении процесса: как ученый пришел к полученным результатам, чтобы побудить студентов самостоятельно проверить данные и выводы, на семинарских же занятиях преподаватель выступает в роли критика, проведенного учеником исследования [10].

Академические университеты Европы, в основе которых — чистая наука, а ученые — особая каста, принципиально и намеренно проводили границу и придавали анафеме любую коммерциализацию или попытки популяризации для общества научных открытий. Классический пример — Кембриджский университет, давший миру самое большое количество Нобелевских лауреатов, в нем были обнаружены теории Ньютона и Дарвина, впервые расщепил атом Резерфорд, Френсис Крик и Джеймс Уотсон открыли двуспиральную структуру ДНК. Кембриджский университет усиленно сопротивлялся любым попыткам прикладного использования научных знаний в стенах университета до середины XX в. [6, 11, 12].

Вторая модель университета начала свое формирование в конце XIX в. и явилась воплощением идей американского философа и педагога Джона Дьюи [9]. Модель отличается от классической тем, что наука и образование служат для практического применения и решения задач. Обучение нацелено на освоение студентами практико-ориентированных навыков. Студент с самого начала должен быть включен в прикладные исследования и программы преобразования требующих развития отраслей страны [13]. В основе концепции Дьюи идеология прагматизма: развитие научного критического мышления (исследование проблемных ситуаций, построение гипотез и осознание последствий своих решений) и практико-ориентированность (обучение решению реальных проблем, поставленных жизнью) [14]. В продолжение развития идей Дьюи его ученик Уильям Килпатрик предложил использовать в обучении имитацию выполнения практических задач в социальной среде, впервые включив в обучение метод проектов [15].

Во второй половине XX в. после Второй мировой войны на фоне восстановления экономики и инфраструктуры резко увеличилось финансирование науки и образования, что привело к массовому взрывному росту высшего образования, в том числе в США. Стимулами дополнительного финансирования высшего образования послужили освоение космоса и холодная война. Наом Хомский говорит, что до Второй мировой США были своего рода культурной и интеллектуальной провинцией, ученые из США отправлялись в Европу для изучения культуры и науки [16]. За время войны, спасаясь от нацистов, из Европы бежало значительное количество научно-преподавательского состава, что оказало существенное влияние на университеты и высшее образование. Трансфер научной методологии и технологий, значительные суммы на науку, выделяемые правительством США, позволили в течение 10 лет создать высокотехнологичную экономику: компьютеры, микроэлектронику, спутники [16].

Сумма социально-культурных процессов 1960–1970-х гг. способствовала социальным дебатам, связанным с перестройкой образования. На первый план вышли вопросы соразмерности человеческой деятельности и мировой экосистемы. Образование и научные исследования на Западе и в России начинают связывать с фундаментальными задачами формирования и развития человеческой личности, а не только рассматривать как подготовку к профессиональной деятельности [17–20].

Одним из первых системный подход к миру и человеку стал обсуждать Грегори Бейтсон, выпускник Кембриджа, приглашенный профессор Гарварда, профессор Колумбийского и Калифорнийского университетов (США) — основоположник системного, целостного подхода в междисциплинарных исследованиях естественных и общественных наук: синтез кибернетики и антропологии, биологической эволюции и генетики, ключевых исследований в психиатрии. Его целостная картина мира — сложная сеть взаимосвязей, частью которой является человек. Он считал, что интерпретировать факты и достигать понимания процессов в исследованиях можно лишь имея системный взгляд на мир. Источник проблем и способ их решения — мышление человека: надо научиться видеть и думать по-новому — целостно и этически ответственно по отношению к миру и себе. Бейтсон вводит понятие «экологии разума», способа, когда развитие исследовательской мысли происходит в комбинации рационального и целостного видения изучаемых феноменов — всепроникающее единство процессов, одни и те же законы присущи разным областям: например, психиатрии и квантовой физике [21]. «По самой природе исследования исследователь не знает, что он исследует, пока это не будет исследовано: у него в кармане нет путеводителя, который сообщил бы ему, какие точно «точки» надо пройти, есть только опыт тех, кто ходил по этому пути. Глубокие пласты разума ведут ученого или художника в направлении переживаний и мыслей, имеющих отношение к тем проблемам, которые каким-то образом являются его проблемами. Кажется, что это руководство начинает действовать задолго до того, как у ученого появится какое-либо сознательное знание о своих целях. Но как это происходит, мы не знаем» [21].

Осознание необходимости междисциплинарного и целостного подхода к исследованиям повлияло на возникновение исследовательских центров вне университетов. Сразу после Второй мировой войны на волне физических исследований возникли научно-

исследовательские организации (например, ЦЕРН), которые демонстрировали эффективность научных исследований в рамках междисциплинарного подхода, когда в исследовании участвует многочисленная команда высококлассных специалистов [6]. В открытии ДНК большую роль сыграл опыт ученых, ранее работавших в большой мультидисциплинарной команде научно-исследовательской лаборатории Окриджа (Манхэттенский проект). Биофизик Морис Уилкинс, приехавший в Королевский колледж Лондона, изучать хромосомы, отнесся к задаче как физик, применив знания о строении атома и использовав новые технологии. Он предположил, что разгадать функцию и воспроизведение ДНК можно, если расшифровать ее структуру. К Уилкинсу присоединилась биофизик и рентгенолог Розалинд Франклин, делавшая рентгеновские снимки и записывавшая данные разных образцов ДНК. Ее фото № 51 определило открытие двойной спирали ДНК Джеймсом Уотсоном и физиком Фрэнсисом Криком в Кембридже. Перенос опыта, синтез методологии из других областей с использованием целостного подхода продвинули их в открытии. На данный момент большинством ученых признано, что междисциплинарность должна стать качеством современного Университета — местом пересечения соперничающих идей и дискуссий.

СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ УНИВЕРСИТЕТСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мы наблюдаем постепенное глобальное осознание смены парадигмы в науке и образовании. Образование, как и другие области человеческой деятельности, связано с социальными и политическими процессами в обществе, с фундаментальными научными парадигмами, концептуальными каркасами миропонимания эпохи [22].

Открытия квантовой физики в начале XX в. оказали колоссальное влияние на представления человечества о мире в целом и способы взаимодействия в нем, а также на научные подходы в естественных и гуманитарных экспериментальных исследованиях. В классическом подходе явления описываются как они есть, независимо от используемых методов исследования. В рамках квантовой концепции исследователям необходимо учитывать, что результат наблюдения принципиально зависит от того, какой прибор используется. Измерение, проведенное над классической системой, может и не оказать влияния на ее состояние, для квантовой системы это не так. С развитием квантовой физики появилось понимание фундаментального значения вероятности, не связанной с нашим незнанием, явления стали описывать как сумму взаимовлияющих состояний. Знаменитый физик Ричард Фейнман в своем эксперименте показал состояние суперпозиции или квантовое состояние, суть которого во взаимовлиянии: при наблюдении за электроном и фиксации его состояния электрон ведет себя как обычная частица, если наблюдатель на него не смотрит, электрон проявляет волновые свойства, иными словами, электрон как бы «чувствует» и ведет себя в соответствии с действиями наблюдателя. Наблюдение «вырывает» объект из совокупности неопределенных квантовых состояний и переводит его в проявленное, наблюдаемое состояние [23]. Открытия повлияли на все сферы научной жизни, например, в научных статьях нормой стало указание используемой системы и ресурсов поиска научной информации, описание используемых методов как факторов, определяющих риск ошибки при оценке результатов исследований другими исследователями.

Новые технологии, вызывающие непредвиденные изменения в мире, поставили вопросы о неизбежной трансформации университетов в рамках 4-й промышленной революции. Одним из первых обозначил эти проблемы в своей инаугурационной речи в 1997 г. профессор Института образования Университетского колледжа Лондона Рональд Барнетт. Сегодня его идеи служат социально-философским основанием для преобразований в университетах. Барнетт, пишет, что мы живем в мире, который стал сверхсложным, все наши теории и структуры постоянно проверяются и подвергаются сомнению, поэтому нам нужны новые способы жизни и деятельности в таком мире. Университет должен подготовить студентов к жизни в таком хрупком и сверхсложном мире, в основе которого изменчивость и неопределенность структур и систем. Неизбежно должны быть разработаны новые методы обучения, которые позволят «научить формулировать сомнения и получить опыт освоения спорности как таковой». Лекции должны быть заменены интерактивными методами обучения, которые дают возможность студентам работать с противоречивыми идеями и перспективами. Дебаты и семинары различных форм должны научить студентов участвовать в дискуссиях и спорах, столь почитавшиеся средневековыми университетами. Университет, в полной мере участвуя в порождении сверхсложностей, должен учить в них жить [24, 25].

Развитие исследовательского вектора университета сегодня является основной целью реформирования высшего образования. Научные исследования требуют значительных финансовых вложений, поэтому перед университетами возникла необходимость включаться в решение прагматических задач, обеспечивая высокотехнологическую составляющую роста экономики. На фоне повсеместного сокращения государственного финансирования университетов, начавшегося с 1990-х гг., прежде всего в странах Запада, университетам приходится искать дополнительные источники финансирования, включая коммерциализацию исследований и извлечение выгоды от ноу-хау. В Европе, в отличие от США, такую ситуацию классические университеты признали относительно недавно и не очень охотно. Только в 1960-х гг. вокруг Кембриджа начали появляться консалтинговые компании (Cambridge Consultants и др.), которые основывали выпускники, «чтобы мозги Кембриджского университета могли работать над решением задач британской промышленности» [6, 26]. В 1997 г. Гордон Браун, заняв пост министра финансов Великобритании, инициировал доклад правительству, в котором подчеркнул, что экономика знаний зависит от возможности превращать результаты научных исследований в коммерчески успешные продукты. Его доклад официально зафиксировал «трансфер технологий для общественных нужд» как один из векторов развития университетов наряду с научными исследованиями и образованием [6].

Побуждать мыслить, исследовать творчески и независимо, подвергать сомнению устоявшиеся догмы, открывать новые горизонты, не оглядываясь на внешние ограничения, — всегда было исконной целью университетов. Важно не нанести непоправимый вред обществу, превращая университеты в учреждения, цель которых коммерциализация науки и производство продуктов для рынка [16]. Неизбежно встает вопрос, что можно считать развитым обществом то, в котором образование вносит максимальный вклад в экономическое воспроизводство или то, которое создает условия для развития каждого

человека [25]. Классические университеты столкнулись с внутренней дилеммой: идеальными стремлениями ученых в поисках истины и смысла, с одной стороны, и прагматической необходимостью развивать знания, необходимые для экономического роста, с другой стороны [25, 27]. Размышления о смысле жизни и устройстве мира, возможность заглянуть за грань известного и открыть нечто новое о мире — то, что привлекает ученых в процессе работы, а не будущая выгода [27].

В медицине новые знания быстро внедряются в реальную практику: роботизация и искусственный интеллект, био- и нанотехнологии, дополненная реальность и нейротехнологии становятся возможностями развития, если будут основаны на ответственности и ценности служения человеку [24, 28]. Новые технологии вызывают страх и тревогу, они впервые претендуют на замену роли человека, и человечество еще не сталкивалось с такими угрозами. И, хотя искусственный интеллект пока только комбинация алгоритмов, позволяющих обучить машину новым навыкам, скорость развития так высока и угрозы настолько непредсказуемы, что осознание места, роли и возможностей человека, рассматриваются как формы выживания, именно поэтому почти все дискуссии в высшем образовании касаются концепции индивидуального развития и самореализации человека [29, 30].

Разрешением этических вопросов роли науки и университетов в развитии человека и общества будущего служит экологическая модель университета, содействующая взаимосвязи различных экосистем: природной, социальной, личностной, экономической, образовательной и культурной, формируя набор ценностей и ограничений для университетской науки и системы образования эпохи четвертой промышленной революции [25, 31].

Основопологающим в развитии современного образования становится комплексный подход, учитывающий все факторы. Ключевыми характеристиками современного исследовательского университета, отвечающего этим требованиям, является высокий уровень преподавания и науки, современная материальная база и инфраструктура для исследований (библиотеки, лаборатории, клинические центры), сотрудничество с государственными и коммерческими структурами, связи с промышленностью, коллаборации с другими университетами [32, 33]. Финансирование таких университетов, как правило, осуществляется на национальном уровне государством и за счет дополнительных частных источников [32].

Литература

1. Программы поддержки развития университетов «Приоритет-2030». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://priority2030.ru/>
2. Паспорт национального проекта «Наука» [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/info/35565/>
3. Примаков Е. Минное поле политики. Мир без России? М.: Издательство ТПП РФ; Издательство «Российская газета», 2016; 6:800 с. ISBN 978–5–91022–322–0
4. Шваб К. Четвертая промышленная революция. М.: Эксмо. 2018; 285 с. ISBN 978–5–699–90556–0
5. UNESCO SCIENCE REPORT. 2021. The race against time for smarter development. Published in 2021 by the United Nations Educational. A closer look at countries and regions. 13: Russian Federation. Leonid Gokhberg and Tatiana Kuznetsova. Available from: <https://www.unesco.org/reports/science/2021/en>
6. Виссема Й. Г. Университет третьего поколения: управление университетом в переходный период. М.: Сбербанк. 2019; 286 с. ISBN 978–5–9693–0296–9
7. Боуэн Д. История западного образования. Западная Европа эпохи модерна и Новый Свет. М.: ВНИИ геосистем. 2013; 370 с.
8. Innovative teaching for world class learning Learning and Teaching Strategy. 2022 Imperial College London. 2019. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/about/leadership-and-strategy/vp-education/public/LearningTeachingStrategy.pdf>
9. Громыко Ю. В., Давыдов В. В. Образование как средство формирования и выращивания практики общественно-регионального развития. Вопросы методологии. 1992; (1/2): 68–84.
10. Гессен С. И. Основы педагогики. Введение в прикладную философию. М.: Школа-Пресс. 1995; 448 с. ISBN 5–88527–082–1

Модель университета, объединяющая науку и образование, является общепризнанной для современной экономики знаний. Она представляет собой смешанный тип научно-исследовательского университета и включает в себя традиции проведения фундаментальных исследований классического университета и ориентирована на решение прикладных задач [4, 6, 32, 33]. Эта модель в основе наиболее эффективных университетов: Гарвардского и Стэнфордского университетов, Массачусетского технологического института в США, Кембриджского университета в Европе, университета Чжэцзяна в Китае и Университета технологий и дизайна в Сингапуре [34, 35].

По мнению профессора Дельфтского технологического университета Йохана Виссема, предположившего концепцию университетов «третьего поколения», для университета становится важно развиваться в векторе «открытых инноваций» взаимодействовать с компаниями и другими научно-исследовательскими структурами: стать сетевым международным «хабом ноу-хау» с развитой инфраструктурой, объединяющим на своей площадке различные источники развития. Фундаментальные и прикладные исследования на базе университетов «третьего поколения» становятся связанными, кроме образования и научных исследований, еще одним вектором развития: коммерциализацией и масштабированием ноу-хау, коллаборациями с высокотехнологичными компаниями, сотрудничеством с высокостатусными университетами в научно-исследовательских проектах, ведением междисциплинарных исследований на базе институтов в структуре университетов [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потребности в сфере образования требуют от университетов качественной трансформации, выбора максимально широкого спектра и качественного уровня, реализуемых научных и образовательных программ, поиска новых подходов в рамках массового и элитарного образования. Государственная поддержка, протекционизм, коммерциализация знаний, междисциплинарная интеграция и сотрудничество с ведущими компаниями и научно-исследовательскими структурами в рамках национальных научных лабораторий позволяют обеспечить трансфер технологий для развития университета нового поколения, отвечающего современным задачам и потребностям интенсивного развития государства.

11. Сноу Ч. П. Две культуры и научная революция. Портреты и размышления. Эссе. Интервью. Размышления. М.: Прогресс. 1985; 226 с.
12. Currie A. Edited by Davies S. Does science need mavericks? Available from: <https://aeon.co/essays/does-science-need-mavericks-or-are-they-part-of-the-problem>
13. Dewey J. Experience and Education. New York: The Macmillan company. 1938; 116 p. OCLC 755363
14. Dewey J. How we think. New York: D. C. Heath & Company. 1910; 224 p.
15. Корнетов Г. Б. Восхождение к методу проектов Уильяма Килпатрика. Школьные технологии. 2020; (5): 33–44. ID 44252909
16. Хомский Н. Образование: кому и зачем? Лекция. Университет Аризона. 8 февраля 2012 г. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.youtube.com/watch?v=o9VqXtg1cg&t=441s&ab_channel=VertDider
17. Щедровицкий Г. П., Розин В. М., Алексеев Н. Г. и др. Педагогика и логика. М.: Касталь. 1993; 415 с. ISBN 5–85374–001–6.
18. Генисаретский О. И. Воображаемая предметность и воображаемая деятельность: к педагогике воображения. Кентавр. 2000; (24): 53–58.
19. Генисаретский О. И. Обретение формы: человек становящийся. Электронный альманах о человеке Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://antropolog.ru/doc/persons/genis/genis>
20. Щедровицкий П. Г. Педагогика свободы. Кентавр. 1993; (1): 18–25.
21. Бейтсон Г. Экология разума. Избранные статьи по антропологии, психиатрии и эпистемологии. М.: Смысл. 2000; 476 с. ISBN 5–89357–081–2
22. Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс. 1975; 288 с. ISBN 9785458332149
23. Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. Фейнмановские лекции по физике. Том 3: Излучение. Волны. Кванты. М.: Мир. 1967; 234 с. ISBN: 978–5–17–113011–4
24. Барнетт Р. Осмысление университета. Инаугурационная профессорская лекция. Институт образования. Университетский колледж Лондона. 25 октября 1997 г. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://charko.narod.ru/tekst/alm1/barnet.htm>
25. Barnett R. The Ecological University: A Feasible Utopia. Routledge. London: Routledge, 2017; 228 p. ISBN 9781138720763
26. Cambridge Consultants. Available from: <https://www.cambridgeconsultants.com/about-us>
27. Ширяев В. Квантовая гонка. Интервью руководителя проектного офиса по квантовым технологиям госкорпорации «Росатом» Руслана Юнусова. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://yandex.ru/turbo/novayagazeta.ru/s/articles/2021/12/03/kvantovaia-gonka>
28. Лукша П., Песков Д. Будущее образования: глобальная повестка. 2015. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://vcht.center/wp-content/uploads/2019/06/6.-Obrazovanie-do-2035.pdf>
29. Будущее ИИ: Кто главный? Дебаты: Лоуренс Краусс, Эрик Хорвиц и другие. 25 февраля 2017 г. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.youtube.com/watch?v=9Cii-imU8O8&t=844s&ab_channel=%D0%AD%D1%82%D0%BE%D0%A0%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%B5%D1%82
30. Греф Г. Люди не стеснялись с технологией, претендующей на замену роли человека. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://tass.ru/interviews/12891731>
31. Bengtson S., Barnett R. The Thinking University: A Philosophical Examination of Thought and Higher Education. Springer Publishing. April 2018; 185–198 p. DOI:10.18546/LRE.17.3.16
32. Альбах Ф. Дж. Глобальные перспективы высшего образования. М.: Изд. дом Высшей школы экономики. 2018; 548 с. DOI 10.17323/978–5–7598–1712–3
33. Boutang Y. M. Cognitive Capitalism. Cambridge: Polity Press, 2011; 240 p. ISBN: 978 074564733 3
34. Бок Д. Университеты в условиях рынка. Коммерциализация высшего образования. М.: Изд. дом Высшей школы экономики. 2012; 224 с. ISBN 978–5–7598–0832–9
35. Building Blocks for Education: Whole System Reform Toronto, 13–14 September 2010 Building a National Education System for the 21 st century. Available from: <https://www.publications.gov.on.ca/>

References

1. Programmy podderzhki razvitiya universitetov «Prioritet-2030» Available from: <https://priority2030.ru/>. Russian.
2. Pasport natsional'nogo proekta «Nauka» Available from: <http://government.ru/info/35565/>. Russian.
3. Primakov E. Minnoe pole politiki. Mir bez Rossii? Rossiyskaya gazeta. 2016; 6:800 s. Russian. ISBN 978–5–91022–322–0
4. Schwab K. The fourth industrial revolution. World Economic Forum. 2016; 172 p. ISBN 978–5–699–90556–0 Russian.
5. UNESCO SCIENCE REPORT. 2021. The race against time for smarter development. Published in 2021 by the United Nations Educational. A closer look at countries and regions. Russian Federation. Leonid Gokhberg and Tatiana Kuznetsova. Available from: <https://www.unesco.org/reports/science/2021/en>
6. Wissema JG. Towards the third-generation university: managing the university in transition. 2009; 252 p. ISBN 978–5–9693–0296–9. Russian.
7. Bowen J. A History of Western Education. Volume Three. The Modern West Europe and the New World. Methuen & Co. Ltd. 1981; 664 p. Russian.
8. Innovative teaching for world class learning Learning and Teaching Strategy. 2022 Imperial College London, 2019. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/about/leadership-and-strategy/vp-education/public/LearningTeachingStrategy.pdf>
9. Gromyko YuV, Davydov VV. Obrazovanie kak sredstvo formirovaniya i vyrashchivaniya praktiki obshchestvenno-regional'nogo razvitiya. Voprosy metodologii. 1992; (1/2): 68–84. Russian.
10. Gessen SI. Osnovy pedagogiki. Vvedenie v prikladnuyu filosofiyu. M.: Shkola-Press. 1995; 448 s. Russian. ISBN 5–88527–082–1 Russian.
11. Snow Ch. P. The Two Cultures. London: Cambridge University Press. 1959; 198 p. Russian.
12. Adrian Currie Edited by Sally Davies. Does science need mavericks? Available from: <https://aeon.co/essays/does-science-need-mavericks-or-are-they-part-of-the-problem> Russian.
13. Dewey J. Experience and Education. New York, NY: Simon and Shuster. 1938. 116 p. OCLC 755363
14. Dewey J. How we think. D C Heath. 1910; 224 p.
15. Kornetov GB. Voskhozhdenie k metodu proektov Uil'yama Kilpatrika. Shkol'nye tekhnologii. 2020; (5): 33–44. Russian. ID 44252909 Russian.
16. Chomsky N. Education: For Whom and For What? University of Arizona on Feb. 8, 2012. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=e_EgdShO1K8&t=0s&ab_channel=TheUniversityofArizona Russian.
17. Shchedrovitskiy GP, Rozin VM, Alekseev NG i dr. Pedagogika i logika. M. Kastal', 1993; 415 s. Russian. ISBN 5–85374–001–6. Russian.
18. Genisaretskiy OI. Vobrazhaemaya predmetnost' i vobrazhaemaya deyatelnost': k pedagogike vobrazheniya. Kentavr. 2000; (24): 53–58. Russian.
19. Genisaretskiy OI. Obretnenie formy: chelovek stanovyashchisya. Elektronnyy al'manakh o cheloveke. Available from: <http://antropolog.ru/doc/persons/genis/genis> Russian.
20. Shchedrovitskiy PG. Pedagogika svobody. Kentavr. 1993; (1): 18–25. Russian.
21. Bateson G. Steps to an Ecology of Mind. N.Y.: Ballantine. 1976; 548 p. ISBN 9780345293510 Russian.
22. Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. Chicago. 1962. ISBN 0–226–45803–2 Russian.

23. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. The Feynman Lectures on Physics. 1964. V. 3; 327 p. OCLC 19455482 Russian.
24. Barnett R. The End of Knowledge in Higher Education. University College London. 1997 Available from: <https://ronaldbarnett.co.uk/Russian>.
25. Barnett R. University College London. The Ecological University: A Feasible Utopia. Routledge. 2017; 228 p. ISBN 9781138720763
26. Cambridge Consultants. Available from: <https://www.cambridgeconsultants.com/about-us>
27. Shiryayev V. Kvantovaya gonka. Interv'yu rukovoditelya proektnogo ofisa po kvantovym tekhnologiyam Goskorporatsii «Rosatom» Ruslana Yunusova Available from: <https://yandex.ru/turbo/novayagazeta.ru/s/articles/2021/12/03/kvantovaia-gonka> Russian.
28. Global Education Futures Report. Educational ecosystems for societal Transformation. 2015. Available from: <https://globaledufutures.org/> Russian.
29. Great Debate — Artificial Intelligence — Who is in control? Eric Horvitz, Jaan Tallinn, Kathleen Fisher and Subbarao Kambhampati join Origins Project director Lawrence Krauss. February 25th, 2017. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=xtn57oCv7qM&ab_channel=GnosisDocumentaries Russian.
30. Gref G. Lyudi ne stalkivalis' s tekhnologiyey, pretenduyushchey na zamenu roli cheloveka. Available from: <https://tass.ru/interviews/12891731>
31. Bengtson S, Barnett R. The Thinking University: A Philosophical Examination of Thought and Higher Education. Springer Publishing. April 2018; 185–198 p. DOI:10.18546/LRE.17.3.16
32. Altbach PG. Global Perspectives on Higher Education. Johns Hopkins University Press. 2016. Available from: " <https://www.press.jhu.edu/books/title/11002/global-perspectives-higher-education> Russian.
33. Boutang YM. Cognitive Capitalism. Polity Press. 2011; 240 p. ISBN: 978 074564733 3
34. Bok D. Universities in the Marketplace the Commercialization of Higher Education. Princeton: Princeton University Press. 2003; 256 p. ISBN 9780691120126 Russian.
35. Building Blocks for Education: Whole System Reform Toronto, 13–14 September 2010 Building a National Education System for the 21 st century, Available from: <https://www.publications.gov.on.ca/>