

МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Александр Леонидович Хохлов, академик РАН, д. м. н., профессор
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА Александр Григорьевич 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. А. 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. Мошетова, 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. Сокольчик, к. филос.н., доцент (Минск, Беларусь)
В. И. Стародубов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Теплова, д.м.н., доцент (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. Жилиев, 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.2023-02

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, 119997, Россия, 8(495)434-03-29

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



Подписано в печать 30.06.2023

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, full 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 AY, 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)
Teplova NV, CSc, Associate professor (Med) (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)
Teplova 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.2023-02

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 30.06.2023

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula

www.print-formula.ru

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 4

Гуманитарные проблемы в медицинском образовании современной России

Н. Н. Седова

Humanitarian issues of medical education in modern Russia

Sedova NN

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9

«Библиотека биоэтики»: вклад в развитие образования (рецензия на многотомное издание) М.: Вече, 2019–2022; тома 1–10

П. А. Пантуев, А. Н. Гумарова

“Library of Bioethics”: contribution to the development of education (review of a multi-volume edition) M.: Veche, 2019–2022; Volumes 1–10

Pantuev PA, Gumarova AN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 14

Организация службы социально-психологического сопровождения в вузе (на примере Ярославского государственного медицинского университета)

О. Н. Старцева

Organization of the social and psychological support service at a higher educational institution (by the example of the Yaroslavl State Medica University)

Startseva ON

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 18

Беременные женщины и их плоды — орфанные группы населения в отношении безопасности и эффективности лекарственных средств

Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, О. И. Бутранова

Pregnant women and their fetuses — orphan populations in respect to the safety and efficacy of medicines

Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI

МНЕНИЕ 23

Этические аспекты терапии недоношенных новорожденных

А. М. Казанова, С. К. Зырянов

Ethical issues of the therapy of premature infants

Kazanova AM, Zyryanov SK

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 27

Этические проблемы проведения фармакотерапии и клинических исследований у пациентов с деменцией

А. С. Казаков, С. К. Зырянов

Ethical issues of pharmacotherapy and clinical trials in patients with dementia

Kazakov AS, Zyryanov SK

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 30

Этические проблемы при изучении лекарственных средств в педиатрии

А. С. Колбин, Л. И. Емельянова

Ethical issues in pediatric clinical trials

Kolbin AS, Emellanova LI

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 41

ABC-анализ фармакотерапии трансплантации почек и печени в условиях стационара

Д. С. Фокина, О. В. Жукова, А. Л. Хохлов

Hospital-based ABC analysis of pharmacotherapy in kidney and liver transplantation

Fokina DS, Zhukova OV, Khokhlov AL

ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ

Н. Н. Седова ✉

Высшая школа медицинской гуманитаристики, Волгоград, Россия

Статья посвящена роли гуманитарного образования в медицинских вузах России. Интерес к данному вопросу определили события в отечественном здравоохранении последних лет — недостаток внимания к ценностным ориентациям студентов и, как следствие, уход из профессии или некомфортное пребывание в ней. Исследовательский материал был получен на основе применения системного подхода, что позволило рассмотреть медицинское образование как неинтегрированную совокупность естественнонаучных, собственно клинических и гуманитарных знаний и оценок. В связи с этим обсуждалась перспектива применения гуманитарной экспертизы учебных курсов, чтобы на основе полученных данных скоординировать усилия агентов социализации в формировании установки на профессию у студентов-медиков. Проведен компаративный анализ влияния High-Hume технологий и наставничества на позитивное решение этой задачи. Сделан вывод о применении принципа комплементарности в использовании High-Hume и наставничества. Поиск агрегатора интегративных процессов в медицинской и гуманитарной подготовке позволил сделать вывод о том, что системообразующим фактором формирования установки на профессию в медицинском образовании является биоэтика. Сформулированы рекомендации по использованию научных и организационных достижений биоэтики в практике медицинского образования.

Ключевые слова: установка на профессию, медицинское образование, медицинская гуманитаристика, наставничество, High-Hume технологии, знания, ценности, биоэтика, установка, профессия, биоэтика

Благодарности: директору Института общественного здоровья ВолгГМУ профессору Всеволоду Леонидовичу Аджиенко за предоставление материалов об использовании гуманитарных данных в курсах специальных дисциплин; зав. кафедрой философии, биоэтики и права ВолгГМУ профессору Алене Димитриевне Донике и старшему научному сотруднику Волгоградского медицинского научного центра профессору Георгию Саввовичу Табатадзе за ценные замечания.

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Николаевна Седова
пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия; nns18@yandex.ru

Статья поступила: 07.05.2023 **Статья принята к печати:** 30.05.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.014

HUMANITARIAN ISSUES OF MEDICAL EDUCATION IN MODERN RUSSIA

Sedova NN ✉

Higher School of Medical Humanities, Volgograd, Russia

The article is devoted to the role of humanitarian education in medical universities of Russia. Events of recent years (lack of attention to the value orientation of students and, as a consequence, leaving the profession or feeling unsatisfied with it) that occurred in Russian healthcare determined the interest in this issue. The research data were obtained using the systemic approach. Owing to this, medical education was viewed as a non-integrated set of scientific, clinical proper and humanitarian knowledge and assessments. In this respect, the perspective of using humanitarian expertise of academic courses has been discussed. This was done to coordinate the efforts of socialization agents in development of professional orientation among medical students. A comparative analysis of the effect of High-Hume technologies and mentorship on the positive solution of this problem has been performed. A conclusion about the use of the complementary principle while implementing High-Hume and mentorship has been made. Search for the aggregator of integrative processes in medical and humanitarian preparation enabled to conclude that bioethics is a system-forming factor of developing professional orientation in medical education. Recommendations on the use of scientific and organizational achievements in bioethics in the practice of medical education have been developed.

Keywords: professional orientation, medical education, medical humanities, mentoring, High-Hume technologies, knowledge, values, bioethics, orientation, profession, bioethics

Acknowledgements: director of the Institute of Public Health of the Volgograd State Medical University, Prof. Vsevolod L. Adzhienko, who provided materials on the use of humanitarian data in the courses of special disciplines, Head of Dpt. of Philosophy, Bioethics and Law of the Volgograd Medical Research Center, Prof. Alyona D. Donika, and Senior Research Assistant of the Volgograd Medical Research Center, Prof. Georgy S. Tabatadze, who made valuable comments.

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia N. Sedova
Pavshikh Bortsov Sq., d. 1, Volgograd, 400131, Russia; nns18@yandex.ru

Received: 07.01.2023 **Accepted:** 30.05.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.014

Медицинское образование в эпоху постсоветской России претерпело несколько катастроф. Сначала была отменена субординатура. Причины формулировались невнятно. Затем была ликвидирована интернатура. Была отменена заочная форма обучения в аспирантуре, а сама аспирантура приравнена к нормам обучения на специалитете, то есть все как у студентов, собственно научная работа отодвигалась на второй план, а посещение лекций строго контролировалось. Если добавить к этому сокращение срока обучения в медицинских колледжах

почти в 2 раза, то невольно закрадывается мысль об интеллектуальной диверсии против медицины. Не исключая вполне возможную реализацию плана по деструктуризации российского здравоохранения как социального института, все же логичнее предположить, что все перечисленные мероприятия имели целью экономию средств, а профессиональный урон не учитывался, поскольку сокращение предметов шло за счет непрофильных дисциплин. Временный переход на дистанционное обучение, вызванный адаптацией к

условиям пандемии COVID-19, ситуацию только усложнил [1]. Тем более, что «удаленка» в применении к тем же непрофильным дисциплинам из временной превратилась в постоянную. Не во всех вузах и колледжах, но достаточно часто, чтобы обратить на это внимание [2].

Результат — острая нехватка врачей и среднего медицинского персонала в отечественном здравоохранении. По данным Федерального фонда ОМС (ФОМС) [3], на конец июня 2022 г. общая численность врачей составила 145 010 человек, по сравнению с началом года это меньше на 1,9%. Количество среднего медперсонала уменьшилось на 2,3% и составило 371 637 человек. Об этом говорится в отчете Счетной палаты о ходе исполнения бюджета ФОМС в 2022 г. [4].

По сути дела, за шесть месяцев 2022 г. страна «потеряла» 2756 врачей и 8695 медицинских сестер. Казалось бы, как это связано с сокращением времени подготовки специалистов-медиков? Ведь конкурсы в медицинские образовательные организации — и вузы, и колледжи — стабильно высокие. Так куда уходят из профессии квалифицированные кадры? Стандартный ответ — в другие профессии или в частную медицину. Хотя в частной медицине достаточно высокие требования к профессионалам, поэтому молодой выпускник вуза вряд ли может надеяться на теплый прием. Как известно, в частной медицине много совместителей — врачей и медицинских сестер государственных и муниципальных медицинских организаций. Работа в частной медицине имеет ряд преимуществ, поэтому кадровый голод ей не грозит. По крайней мере, это относится к крупным сетевым игрокам на рынке услуг частной медицины [5]. Основная причина ухода из профессии или перехода из государственной медицины в частную — финансовая. Кроме того, называются такие причины, как лучшие условия труда, возможность самореализации [6].

Все эти причины достаточно очевидны, но проявляются дифференцированно — у одних одни, у других другие. Однако есть инвариант детерминанты ухода из государственной медицины или из медицины вообще. Это отсутствие установки на профессию. По определению нашего выдающегося ученого-биоэтика Павла Дмитриевича Тищенко, врачевание — это деятельное милосердие [7]. Конечно, способность к нему, отчасти, является врожденной, но она должна быть оформлена, закреплена и развита. Как именно?

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение медицинских знаний и их социогуманитарной направленности

Главной задачей медицинского образования, как и любого другого, является получение профессиональных знаний. Эту задачу решают специалисты-преподаватели. В медицине роль преподавателя носит бинарный характер — он учит и теории, и практике. Особая роль принадлежит преподавателям-клиницистам, которые одновременно с образовательной деятельностью со студентами, ординаторами, аспирантами оказывают реальную медицинскую помощь пациентам. Развить навыки и умения, дать знания будущим врачам — смысл их профессиональной деятельности. Но за то, как эти знания будут использованы, отвечают представители непрофильных дисциплин, в основном, гуманитарных. А для того, чтобы полученные знания приносили пользу,

а не вред, должна быть сформирована адекватная установка на профессию. Совершенно замечательно писал о медиках Мишель Фуко: «Медик занимает в пределах любого общества, любой цивилизации совершенно особенное положение: он повсеместно является предметом общественного внимания и почти всегда незаменим. Слово медика не может прийти «из неоткуда»: его значимость, эффективность, терапевтические возможности и общие условия существования, как слова самой медицины, неотделимы от статуса определенного лица, которое его артикулирует, провозглашает, утверждает его законное право уменьшать страдания и предотвращать смерть» [8, 5].

Недооценка гуманитарного знания приводит к тому, что преподаватели-медики «по умолчанию» устраняются от трансляции ценностной информации в общении со своими учениками или дают ее в кратких примерах, которые легко забываются. Вместе с тем, преподаватели-гуманитарии очень ограничены в использовании медицинского материала, без анализа которого ценностные установки не закрепляются. Студенты не верят гуманитариям, потому что они — не медики. А преподаватели-медики стараются избегать социальных проблем не только потому, что плохо в них разбираются, а просто хотят использовать учебное время для лучшего усвоения требований к профессии. В связи с этим представляется возможным поставить задачу интеграции специальных медицинских знаний и гуманитарной оценки их использования [9, 10]. Для определения путей решения данной задачи необходимо проведение предварительной гуманитарной экспертизы образовательного процесса. Нужно выяснить, как представлен социальный смысл профессии в курсах учебных дисциплин на специальных кафедрах и как профессиональный контекст медицинского образования представлен в гуманитарном дискурсе.

Методика проведения гуманитарной экспертизы пока не отработана настолько, чтобы можно было применять какие-то шаблоны. Кроме того, поливариантность гуманитарного знания предполагает отличия в экспликации его видов в применении к медицинским дисциплинам. Так, например, в дисциплине «Общественное здоровье и организация здравоохранения» необходимо рассмотрение медицины как социального института, а в дисциплинах морфологического профиля подобный подход был бы неуместен. Но в них, в качестве базовых, полезны были бы философские представления о *bios*. А саму философию целесообразно преподавать как профессионально-направленную, т. е. как философию медицины [11].

Еще один сложный вопрос — о критериях в гуманитарной экспертизе. Что считать полезным, а что сомнительным? Эти требования пока также не разработаны, поэтому логично использовать принцип конвенционализма. При этом перечень критериев может быть различен в разных образовательных медицинских организациях. Но именно такой подход отвечает современным требованиям ФОС, в которых даны широкие права вузам при принятии решений по компоновке учебных программ и курсов.

Проведение гуманитарной экспертизы не должно быть каким-то календарным мероприятием. Ее объектом могут быть разные структуры в разное время. Начинать надо, видимо, с выяснения мнения студентов и преподавателей о том, какие проблемы их больше всего интересуют в профессиональном плане, а какие — в социогуманитарной области. Такую информацию можно получить простым анкетированием. В зависимости от результатов, можно переходить к следующему этапу, а именно анализ результатов программ, определение зон поведенческих рисков,

обучение преподавателей (медиков — гуманитаристике, а гуманитариев — тем проблемам медицины, которые могут им пригодиться при реализации учебных курсов). Медицинская гуманитаристика — это поле совместной деятельности медиков и гуманитариев. Но это не механическая сумма «мероприятий», это творчество, дискуссия, кооперация. Поэтому чрезвычайно полезны были бы такие формы сотрудничества, как элементы сетевого обучения [12], лекции и практические занятия «на двоих» (лекция как диалог преподавателя-медика и преподавателя-гуманитария). Учитывая то обилие различных форм внеучебной работы, которые применяются в наших вузах и колледжах, можно не придумывать новые, а использовать уже имеющиеся с акцентом на медико-гуманитарный контент.

Но вот гуманитарная экспертиза проведена, выводы сделаны, мы знаем, что кому следует делать, однако сформируют ли наши действия ту позитивную и активную установку на профессию, ради которой все начиналось? Ключевым моментом такого формирования является интериоризация каждым студентом, ординатором, аспирантом истинных знаний и правильных оценок. Со знаниями проще — их истинность проверяема. Но одних знаний недостаточно, чтобы иметь адекватное представление о мире и жить в нем. Необходима ориентация в пространстве ценностей, т. е. оценочная деятельность. В медицинском образовании аксиологические сюжеты презентуются, в основном, в гуманитаристике. Но! Оценки логически не выводимы из знаний (из знаний можно вывести только новые знания). Оценки эмпирически непроверяемы (проверить можно только истинность/ложность). Оценочные суждения не фальсифицируются (потому что они зависят, в том числе, от личности оценивающего). Оценки необъяснимы (как только их стараются объяснить, они перестают быть оценками и становятся знаниями). Оценки не допускают прямого и косвенного эмпирического подтверждения. В философии науки принят в качестве аксиомы так называемый «принцип Юма» о невыводимости оценок и норм из фактов.

Таким образом, риски принятия ошибочных решений на основе неправильных оценок несравненно выше, чем риски ошибочных решений на основе ложных или недостаточных знаний. Что же делать? Применять более совершенные техники формирования установок на профессию, связанные не с меркантильными соображениями, а с чувством милосердия, сострадания и любви к ближнему. Но здесь возникает вопрос, насколько соответствуют новые технологии гуманитарным целям медицинского образования?

Hi-hume-технологии и/или личность наставника?

Воздействовать на обучаемого можно по-разному, это аксиома. Старая модель медицинского образования включала передачу знаний и практику, организованную по принципу «Делай как я». Но в наше время появились методы и приемы, которые позволяют программировать поведение будущего специалиста в соответствии с потребностями и ожиданиями общества. Так, может быть, включение их в образовательный процесс сфокусирует его направленность и повысит эффективность? Наибольшие ожидания могут быть связаны с High-Hume технологиями.

High-humanitarian technologies (High-Hume) переводится как «Высокие гуманитарные технологии». Термин сравнительно новый, прослеживается связь с более ранним и широко распространенным термином High-Tech. Но High-Hume технологии связаны не с технологическими

ресурсами, а с социально-психологическими [13]. Это технологии воздействия непосредственно на сознание. Первоначально целью их разработки и применения была сфера потребления товаров и услуг. Ряд исследователей даже считали их инструментом маркетинга, но, по мере развития, роли менялись: сейчас уже маркетинг можно считать одним из вариантов High-Hume. Механизм реализации информационно-психологических, психоаналитических, нейролингвистических и тому подобных технологий чем-то напоминает логику персонализированной медицины, когда действующее лекарственное средство (ЛС) подбирается или разрабатывается с учетом индивидуальных особенностей мишени, свойственных определенной группе пациентов. Так и High-Hume ориентированы на групповые установки, опыт, мировоззрение и культурные паттерны объекта воздействия. Аппелируя к базисным компонентам личности, воздействовать на эту личность начинают психологическими, политическими, социальными, культурологическими и другими гуманитарными методами. И, если применение этих технологий начиналось в сугубо коммерческих целях, то постепенно появились и иные цели — политические, прежде всего. Встает вопрос: почему бы не использовать эти технологии для формирования соответствующих образовательно-профессиональных установок у будущих врачей? Это будет гораздо эффективнее, чем воспитательные мероприятия или зазубривание учебного материала. Главное, что личность обучаемого не изменяется, изменяются акценты в мировоззрении и поведении. Такой подход в формировании установок на профессию представляется эффективным, но существует риск, делающий его сомнительным.

High-Hume технологии были известны давно, но под другим названием — модификация поведения. Они были проще и примитивнее, но решали те же задачи, что и сейчас. Негативное отношение в обществе к модификации поведения объяснялась нежеланием людей быть марионетками. Они и сейчас этого не хотят. Субъекты применения High-Hume адресуют критиков к факту получения информированного согласия объектов воздействия, но процедура не отработана и редко применяется, поскольку ее проведение может повлиять на результат. Можно сказать, что при помощи High-Hume технологий гуманитарные знания и их ценностная аранжировка нашли свое место в медицинском образовании, но создали риск нарушения принципа уважения автономии — нет, не пациента, а врача-педагога и его учеников.

А есть ли альтернатива High-Hume в решении задач формирования установки на профессию будущих врачей? Да, такая альтернатива есть. Это наставничество [14]. Социальный институт наставничества как феномен непрерывного медицинского образования рассматривался в разных исследованиях, но пока в литературе нет информации о том, в чем преимущество этой формы интериоризации медицинских знаний и ценностей перед передовыми технологиями High-Hume. Компарация здесь может выглядеть так:

- High-Hume ориентированы на группу, состоящую из людей со сходными социально-психологическими характеристиками, наставничество реализуется в личном общении двух индивидов;
- High-Hume при помощи цифровых технологий формирует гуманитарные стандарты установок на профессию, наставничество, наоборот, развивает уникальные способности, креативность и умение отклоняться от стандартов в пользу пациента;
- High-Hume используют банки данных, наставник — личный эксклюзивный опыт;

- High-Hume применяет этические компоненты медицинской профессии как средство формирования установки, в наставничестве медицинская этика входит в содержание профессии и носит телеологический характер.

Таким образом, наставничество в подготовке будущего врача предпочтительней High-Hume технологий, прежде всего, по моральным соображениям. Однако и наставничество имеет свои недостатки того же характера. Оно практикуется, в основном, для молодых не стажированных врачей. У них уже есть определенные установки, которые трудно будет изменить наставнику. Целесообразно поэтому назначать наставников из числа практических врачей, когда студенты только выходят в клинику и получают доступ к пациентам. Там с ними занимаются врачи-преподаватели, но совершенно иное восприятие студентами врача-практика, который не оценивает твои знания, не знакомит с теорией, а просто выполняет свою работу, при которой присутствует обучающийся, показывает, объясняет свои действия, рассказывает свои случаи из практики, просто разговаривает о жизни.

Другая трудность — нехватка самих наставников. Не каждый практический врач может выполнить эту функцию, а есть и такие, кто может, но не хочет. Принуждение здесь «не работает», это порочное моральное требование. Таким образом, кадровые проблемы в наставничестве имеют и производственный, и нравственный смысл. Они пока не решены.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Интегративная функция биоэтики в образовательном пространстве медицины

Этические параметры формирования установки на профессию имеют принципиальное значение при выборе методов такого формирования. Все те вопросы, о которых говорилось выше, образуют единый комплекс, системообразующим фактором которого может и должна стать биомедицинская этика. Во-первых, она является неотъемлемой составляющей профессии, а во-вторых, установка на профессию имеет моральное содержание.

Литература

- Петров А. В., Доника Д. А. Этические и правовые проблемы, вызванные пандемией COVID-19. *Биоэтика*. 2020; 14 (2): 29–32.
- Седова Н. Н. Биоэтика на «удаленке» или удаленная биоэтика? *Биоэтика*. 2020; 14 (2): 4–5.
- Аудит. Счетная палата Российской Федерации (ach.gov.ru). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://ach.gov.ru/audit/analysis/>. Доступ 27.04.2023.
- Численность врачей в России снизилась с начала года на 2% (vshouz.ru). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vshouz.ru/news/minzdrav/wcs-13060/?ysclid=lh8pnh8dax720470676>. Доступ 27.04.2023.
- Анализ частных клиник (statprivat.ru). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://statprivat.ru/privateclinics?ysclid=lh8rhh8iyk876508388>. Доступ 27.04.2023.
- Шагина И. Р., Смахтина Т. А., Кубекова А. С. Социологическое исследование оценки отношения выпускника медицинского вуза к выбранной профессии. *Биоэтика*. 2019; 12 (2): 44–46.
- Тищенко П. Д., Седова Н. Н., Петров К. А. Врачевание — это деятельное милосердие и основание солидарности. Дискуссия о прошлом и будущем биоэтики, приуроченная к 75-летию Павла Дмитриевича Тищенко. *Биоэтика*. 2022; 15 (1): 6–18.
- Мишель Фуко. *Археология знания*. Киев.: НИКА-ЦЕНТР. 1996; 208 с.
- Моисеев В. И., Моисеева О. Н. Судьба медико-гуманитарного образования в России. *Биоэтика*. 2022; 15 (1): 24–32.
- Шкарин В. В., Доника А. Д., Ягулов П. Р. Волгоградский опыт гуманитарного образования в медицинском вузе. *Биоэтика*. 2020; 13 (1): 22–27.
- Седова Н. Н. *Философия медицины: учебник*. М.: КНОРУС. 2023; 193 с.
- Петров В. И. Биоэтика и сетевое образование в медицинских вузах. *Биоэтика*. 2022; 15 (2): 3–5.
- Лысак И. В. Hi-Hume технологии и последствия их применения. *Современные исследования социальных проблем*. Выпуск № 4 (04). 2010; с. 259–263.
- Быков А. В., Мяконький Р. В. *Начинающий хирург и его наставник: монография*. Волгоград: ВолгГМУ. 2022; 172 с.
- Хохлова А. Л., редактор. *Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике*. М.: Изд-во ОКИ. 2021; 792 с.

Поэтому можно подвести итог и предложить некоторые рекомендации.

- Уход врачей из профессии во многом связан с неструктурированностью их ценностной ориентации. Следовательно, необходимо обеспечить непрерывность этического контента во всех изучаемых дисциплинах и на всех направлениях (колледж, высшее образование, магистратура, ординатура, аспирантура, НМО). Целесообразна разработка и внедрение сквозной программы этической подготовки в медицинском образовании.
- Из всех гуманитарных дисциплин только биоэтика интегрирует естественнонаучные, собственно клинические и гуманитарные знания и оценки. Более того, именно в ней возможна интеграция знаний и оценок. Но в практической медицине приоритет отдается знаниям (см., например, практику внедрения Клинических рекомендаций и их содержание). Следовательно, в системе НМО необходимо открыть курс повышения квалификации по биомедицинской этике.
- В биоэтике существует ясная и хорошо апробированная система этической экспертизы в медицине [15]. В связи с адаптацией социального института медицины и здравоохранения к новым реалиям науки и общественной жизни стала очевидной необходимость расширения экспертного пространства в виде перехода от собственно этической экспертизы к экспертизе гуманитарной. Следовательно, полезно было бы ориентировать этические комитеты на проведение гуманитарной экспертизы в медицине и соответствующим образом пересмотреть Положения о них, внести статью о статусе этих комитетов в Федеральный закон № 323-ФЗ.
- Биоэтический контент применения High-Hume технологий и института наставничества нуждается в доработке и социальной оценке. Следовательно, полезно было бы провести этическую экспертизу применения High-Hume технологий и используемых методик наставничества в медицинском образовании, чтобы рекомендовать заинтересованным субъектам правильное и безопасное их применение.

References

1. Petrov AV, Donika DA. Eticheskie i pravovye problemy, vyzvannye pandemiej COVID-19. Bioetika. 2020; 14 (2): 29–32. Russian.
2. Sedova NN. Bioetika na «udalenske» ili udalennaya bioetika? Bioetika. 2020; 14 (2): 4–5. Russian.
3. Audit. Schetnaya palata Rossijskoj Federacii (ach.gov.ru). Available from URL: <https://ach.gov.ru/audit/analysis/>. Dostup 27.04.2023. Russian.
4. Chislennost' vrachej v Rossii snizilas' s nachala goda na 2% (vshouz.ru). Available from URL: <https://www.vshouz.ru/news/minzdrav/wcs-13060/?ysclid=lh8pmh8dax720470676>. Dostup 27.04.2023. Russian.
5. Analiz chastnyh klinik (statprivat.ru). Available from URL: <https://statprivat.ru/privateclinics?ysclid=lh8rhh8iyk876508388>. Dostup 27.04.2023. Russian.
6. Shagina IR, Smahtina TA, Kubekova AS. Sociologicheskoe issledovanie ocenki otnosheniya vypusknika medicinskogo vuza k vybrannoju professii. Bioetika. 2019; 12 (2): 44–46. Russian.
7. Tishchenko PD, Sedova NN, Petrov KA. Vrachevanie — eto deyatel'noe miloserdie i osnovanie solidarnosti. Diskussiya o proshlom i budushchem bioetiki, priurochennaya k 75-letiju Pavla Dmitrievicha Tishchenko. Bioetika. 2022; 15 (1): 6–18. Russian.
8. Mishel' Fuko. Arheologiya znaniya. Kiev.: NIKA-CENTR. 1996; 208 s. Russian.
9. Moiseev VI, Moiseeva ON. Sud'ba mediko-gumanitarnogo obrazovaniya v Rossii. Bioetika. 2022; 15 (1): 24–32. Russian.
10. Shkarin VV, Donika AD, Yagupov PR. Volgogradskij opyt gumanitarnogo obrazovaniya v medicinskom vuze. Bioetika. 2020; 13(1): 22–27. Russian.
11. Sedova NN. Filosofiya mediciny: uchebnik. M.: KNORUS. 2023; 193 s. Russian.
12. Petrov VI. Bioetika i setevoe obrazovanie v medicinskih vuzah. Bioetika. 2022; 15 (2): 3–5. Russian.
13. Lysak IV. Hi-Hume tekhnologii i posledstviya ih primeneniya. Sovremennye issledovaniya social'nyh problem. Vypusk № 4 (04). 2010; s. 259–263. Russian.
14. Bykov AV, Myakon'kij RV. Nachinayushchij hirurg i ego nastavnik: monografiya. Volgograd: VolgGMU. 2022; 172 s. Russian.
15. Hohlova AL, redaktor. Eticheskaya ekspertiza biomedicinskih issledovanij: rukovodstvo dlya komitetov po etike. M.: Izd-vo OKI. 2021; 792 s. Russian.

«БИБЛИОТЕКА БИОЭТИКИ»: ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ОБРАЗОВАНИЯ (РЕЦЕНЗИЯ НА МНОГОТОМНОЕ ИЗДАНИЕ) М.: ВЕЧЕ, 2019–2022; ТОМА 1–10

П. А. Пантуев [✉], А. Н. Гумарова

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Публикуемая рецензия посвящена десяти tomному изданию «Библиотеки биоэтики», которое вышло в издательстве «Вече». Серия вышла под редакцией акад. А. Г. Чучалина и включила различные труды, затрагивающие биоэтические проблемы. Издание предназначено в первую очередь для студентов и преподавателей биоэтики российских медицинских вузов. Исторические рамки серии широкие: в нее вошли труды Авиценны и Иммануила Канта, перевод книги современных шведских исследователей И. Йоханссона и Н. Линё. Публикуются тексты русских врачей и мыслителей: Н. А. Бердяева, В. В. Вересаева, Ф. Г. Углова, Е. С. Боткина, В. Ф. Войно-Ясенецкого (свт. Луки Крымского), Н. И. Пирогова, И. П. Павлова, А. Ф. Кони, И. А. Ильина, митр. Антония Сурожского и др. Отдельным томом издан сборник официальных документов по биоэтическому регулированию. В издание включены вопросы для самоконтроля по прочитанному материалу. Тексты, собранные в томах «Библиотеки биоэтики», направлены на ознакомление читателей с историей построения и развития биоэтики как антропологического проекта. Биоэтика основывается на ценности жизни и целостности человека, стоит на защите человека и общества и, за счет этого, обладает регулятивными функциями. Особое внимание в издании уделено отечественным авторам и их взгляду на биоэтические проблемы. Представляется, что изучение, популяризация серии и ее содержательный анализ особенно актуальны в контексте разработки национальной биоэтики.

Ключевые слова: библиотека биоэтики, медицинская этика, антология биоэтики, российская биоэтика

Вклад авторов: равный

✉ **Для корреспонденции:** Петр Андреевич Пантуев
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия; ppantuev@gmail.com

Статья поступила: 27.01.2023 **Статья принята к печати:** 19.04.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.010

“LIBRARY OF BIOETHICS”: CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF EDUCATION (REVIEW OF A MULTI-VOLUME EDITION) M.: VECHE, 2019–2022; VOLUMES 1–10

Pantuev PA [✉], Gumarova AN

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The published review is devoted to ten-volume edition entitled Bioethics Library published by Veche publishing house. The series was edited by Academician Chuchalin AG. It consisted of various works related to bioethical issues. The edition is mainly intended for students and teachers of bioethics of Russian medical universities. The series has a wide historical framework. It examines the works by Avicenna and Immanuel Kant, translated books by Sweden researchers Johansson I and Lynøe N. Texts by Russian physicians and thinkers (Berdyayev NA, Veresayev VV, Uglov FG, Botkin ES, Voyno-Yasenetsky VF (St. Luka Krymsky), Pirogov NI, Pavlov IP, Koni AF, Ilyin IA, Metropolitan Antony Surozhsky, etc.) are published as well. A collection of official documents on bioethical regulation is presented as a separate volume. The edition comprises self-evaluation questions. The texts included into the Bioethics Library make the readers familiar with the history of bioethics building and formation as an anthropologic project. Bioethics is based on the value of life and human integrity, it protects the human being and society, and, as a result, possesses regulatory functions. In the edition, special attention is paid to Russian authors and their view of bioethical issues. It is assumed that examination, popularization and content analysis of the series are particularly relevant within the context of national bioethics development.

Keywords: bioethics library, medical ethics, an anthology of bioethics, Russian bioethics

Author contribution: equal

✉ **Correspondence should be addressed:** Peter A. Pantuev
Leninskiye Gory, 1, Moscow, 119991, Russia; ppantuev@gmail.com

Received: 27.01.2023 **Accepted:** 19.04.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.010

В 2022 г. вышел последний том «Библиотеки биоэтики» — серии, публиковавшейся с 2019 г. Десяти томное издание выходило в известном российском издательстве «Вече», специализирующемся на исторической литературе. «Библиотека биоэтики», вышедшая под редакцией выдающегося российского пульмонолога, акад. А. Г. Чучалина, включила различные труды, затрагивающие биоэтические проблемы. Настоящая рецензия, в которой представлен лишь краткий обзор рассматриваемой серии, призвана послужить популяризации этого замечательного издания, обратить на него внимание читателей, заинтересованных в развитии отечественной биоэтики, и в особенности — внимание преподавателей биоэтики российских медицинских вузов.

«Библиотека биоэтики» издана при поддержке Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО и Российской академии наук. Значительное участие в издании принимал академик А. Г. Чучалин (вице-председатель Межправительственного комитета ЮНЕСКО по биоэтике, председатель Российского национального комитета по биоэтике) и привлеченные им спонсоры. Серия рассчитана в первую очередь на студентов-медиков, преподавателей и врачей [1]. Цель издания — повысить качество медицинского и гуманитарного образования в области этики, познакомив читателей с уникальным опытом и трудами российских и зарубежных врачей, ученых и писателей.

Примечательно, что ни один из томов десятитомника не поступал в продажу, и книги серии не продаются в книжных магазинах. В интернете есть электронная версия третьего тома сборника, но остальные книги серии не опубликованы в сети [2]. Многотомник адресно поступал в библиотеки российских университетов. В Москве его можно найти, например, в Российской государственной библиотеке (в каталоге Научной библиотеки МГУ представлено только шесть томов из десяти, в Центральной научной медицинской библиотеке — семь томов из десяти). В Санкт-Петербурге сборник доступен, в частности, в Российской национальной библиотеке. Многотомник доступен также в некоторых других библиотеках России, но даже найти его в электронных каталогах непросто: поиск в базах университетских библиотек часто ограничен для сторонних пользователей. По словам издателей, одними из первых десятитомник «Библиотеки биоэтики» получают также медицинские университеты Беларуси и Казахстана [3].

Таким образом, серия «Библиотека биоэтики» является библиографической редкостью. На момент публикации этой статьи издательство «Вече» готовит электронное издание десятитомника.

Примечательно, что главный редактор серии, акад. А. Г. Чучалин, подготовил адаптированный вариант программы ЮНЕСКО по биоэтике для российских медицинских вузов (опубликованный в седьмом томе серии). По мнению академика Чучалина, программа по биоэтике должна быть сквозной (с первого по шестой курсы) и включать последипломное образование, поскольку «обучение врача, в том числе этическое, заканчивается с его смертью» [2]. Десятитомник «Библиотека биоэтики» должен служить учебным пособием для преподавания биомедицинской этики в рамках высшего медицинского образования. Поскольку серия рассчитана на работу студентов, в каждом томе приведены «Вопросы для самоконтроля» по прочитанному материалу, которые затрагивают именно проблемы. (Исключением является том 6, посвященный Канту, в котором проверочных вопросов нет.)

Хронологические рамки серии весьма широкие. Большая часть текстов относится к XIX в., но отдельные тома посвящены Авиценне и Канту, благодаря чему «Библиотека биоэтики» включает и труды эпохи средневековья, и классические тексты немецкого идеализма. Также в многотомник включено издание труда современных шведских ученых И. Йохансона и Н. Линё. Ещё один том посвящен различным официальным документам, принятым по вопросам биоэтического регулирования. Однако большая часть антологии — шесть томов — посвящена трудам российских авторов XIX, XX и XXI в. Это придает изданию особую значимость для понимания истории и особенностей отечественной биоэтики. На страницах «Библиотеки биоэтики» собраны труды врачей и философов, размышлявших о врачебной и исследовательской этике, о правилах экспериментирования с человеком и животными. Уделено внимание и глобальным вызовам XXI в., связанным с развитием новых генетических и репродуктивных технологий, а также с развитием технологий искусственного интеллекта. Среди врачей, труды которых опубликованы в сборнике, — Е. С. Боткин, Ф. Г. Углов, В. В. Вересаев, В. Ф. Войно-Ясенецкий (свт. Лука Крымский) и многие другие.

СТРУКТУРА СЕРИИ «БИБЛИОТЕКА БИОЭТИКИ»

Десятитомное издание состоит из трех частей.

Первая часть — общая. Она включает два тома. Первый из них содержит множество отечественных и международных правовых документов, касающихся биоэтики, а также включает руководство ЮНЕСКО по работе с биоэтическими комитетами [4]. Другой том первой части — сборник «Русские врачи — врачам» [5].

Вторая часть посвящена философским основам биоэтики. В нее вошли три тома: «Лекции по этике» Иммануила Канта, «Медицина и философия: введение в XXI столетие» И. Йоханссона и Н. Линё, том с трудами Н. А. Бердяева («О назначении человека», «Самопознание») [6–8].

Третья часть — специальная, нацеленная на этическую подготовку к общению с больными. Она включает пять томов: «Нравственные основы медицины» Авиценны (Ибн Сины), «Страстотерпец врач Евгений. Доктор Е. С. Боткин», «Записки врача» В. В. Вересаева, «Я полюбил страдание» В. Ф. Войно-Ясенецкого и «Сердце хирурга» Ф. Г. Углова [9–13].

Очередность, в которой тома выходили и были пронумерованы, не связана с приведенным выше разделением сборника на три части. Поэтому представляется уместным говорить о томах не в порядке их нумерации, а в соответствии с тематическим делением, на которое указывает А. Г. Чучалин [2].

ПЕРВАЯ ЧАСТЬ СЕРИИ. СБОРНИКИ

Первая часть серии названа главным редактором «общей» и включает в себя 3 и 7 тома. Оба тома являются сборниками (тогда как каждый из прочих томов посвящен только одной персоне).

Том 3 — «Биоэтика и глобальные вызовы. Документы и размышления» [4]. Составитель этого тома, наиболее обширного из всех десяти, — канд. ист. наук Ю. Н. Саямов, заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем факультета глобальных процессов МГУ им. М. В. Ломоносова. Большую часть книги занимают различные документы, посвященные биоэтическому регулированию. Впервые в отечественной литературе в одном издании воедино собраны все основные документы, имеющие отношение к биоэтике. Так, в издание вошли 25 важнейших документов по биоэтике, принятых ЮНЕСКО, ВТО, Советом Европы и другими международными организациями. Кроме международных документов, опубликованы и отечественные, среди которых — «Присяга врача Советского Союза», «Клятва российского врача» и многие другие. Примечательно, что в сборник вошли не только официальные документы международного и национального уровня, но также ряд других документов, которые составители сочли важными для отечественной биоэтики. Так, включен в книгу «Этический кодекс врача Республики Татарстан», «Кодекс этики и служебного поведения работников Санкт-Петербургской городской поликлиники № 98» и другие примечательные документы, регулирующие деятельность врачей и медицинских учреждений.

В заключительной части третьего тома опубликовано подробное руководство по работе с биоэтическими комитетами, разработанное ЮНЕСКО в пяти частях. Первые три части изданы на русском языке и раскрывают механизм создания комитетов по биоэтике, порядок

их функционирования, а также процедуры обучения участников комитетов. Части 4 и 5 руководства опубликованы в оригинале, на английском языке, и посвящены взаимодействию комитетов по биоэтике с государством и с обществом.

При этом третий том не является только компиляцией из различных документов. Главы, написанные автором-составителем Ю. Н. Саямовым, собирают публикации в целостный сборник. В третий том также включена статья Ю. М. Лопухина «Биоэтика в России», ранее опубликованная в Вестнике РАН [14]. В книге приводятся подробные размышления о развитии биоэтики в России, о деятельности отечественных комитетов по биоэтике, о преподавании биоэтики в российских университетах.

Том 7 — «Русские врачи врачам...» — собрал множество работ выдающихся российских врачей XIX, XX и XXI в. [5]. В первой части тома опубликованы работы А. Г. Чучалина. Среди них — «Беседа с врачом», в которой собраны различные вопросы, задаваемые врачом пациенту. Также опубликована авторская программа учебного курса по биоэтике и правам человека (адаптированный для российских медицинских вузов вариант программы ЮНЕСКО). Во второй части сборника опубликованы работы выдающихся врачей, философов, писателей, священнослужителей, юристов — М. Я. Мудрова, Н. И. Пирогова, И. П. Павлова, Н. И. Петрова, Н. Н. Блохина, Е. С. Боткина, А. Ф. Кони, И. А. Ильина, А. Ф. Билибина, Ф. Г. Углова, Н. Н. Блохина и митр. Антония Сурожского. Полное оглавление книги можно найти на сайте Дальневосточного государственного медицинского университета [15].

ВТОРАЯ ЧАСТЬ СЕРИИ. ФИЛОСОФСКИЕ ОСНОВЫ БИОЭТИКИ

Вторая часть многотомника состоит из трех томов.

Том 6 — «Лекции по этике» Иммануила Канта [6]. Издание начинается со вступительной статьи «Этика доброй воли», написанной акад. А. А. Гусейновым. «Лекции по этике» Канта публикуются на русском языке в переводе А. К. Судакова и В. В. Крыловой (с комментариями А. К. Судакова). В издании вошли также труды Канта «Основание метафизики нравов» (примечания составлены А. П. Скрипником) и «Критика практического разума». Шестой том по содержанию и структуре повторяет книгу Иммануила Канта «Лекции по этике», дважды выходящую в издательстве «Республика» в 2000 и 2005 г. [16, 17].

Том первый — «Медицина и философия. Введение в XXI столетие» — перевод книги «Medicine & Philosophy. A Twenty-First Century Introduction», которую написали шведские авторы И. Йохансон и Н. Линё [7, 18]. На русском языке книга издается впервые. Как указывают сами авторы, издание должно познакомить читателя с проблемами, общими для медицины, медицинской этики, медицинской информатики и философии. Издание начинается с предисловия А. Г. Чучалина к переводу на русский язык. В предисловии представлен публикуемый труд шведских ученых и кратко раскрыто содержание глав книги. Книгу «Медицина и философия» А. Г. Чучалин называет одним из лучших учебных пособий, затрагивающих историю философских течений в науке и в медицине, современную трактовку вопросов медицинской этики и биоэтики, а также вопросы таксономии и

партономии. При этом по ряду тем книга может использоваться и как руководство для преподавателей: так, в книге содержатся главы: «Что такое научный факт?», «Как выглядит научная аргументация?», «Феномены плацебо и ноцебо», «Плюрализм и медицинские науки» и др.

Том 10 — «О назначении человека. Самопознание» включает труды Н. А. Бердяева [8]. В издание включены работы Н. А. Бердяева «О назначении человека. Опыт парадоксальной этики» (1931) и «Самопознание» (1940). Книга сопровождается предисловием под заголовком «Три этики и три свободы Николая Бердяева». Его авторы, А. Г. Чучалин и Е. В. Бобков, обращают внимание на оригинальную этику Н. А. Бердяева: согласно взгляду философа, этика является учением о человеке. Делается акцент на философской автобиографии Бердяева, в которой центральной является тема свободы. Авторы также указывают, что темы, затронутые Бердяевым, перекликаются с темами курса по биоэтике и правам человека, программа которого опубликована в третьем томе десятитомника [2, 4]. В частности, Бердяев рассматривает вопрос о том, что есть этика; касается таких тем, как человеческое достоинство, права человека, автономия человеческой личности.

ТРЕТЬЯ ЧАСТЬ СЕРИИ. ОПЫТ ВРАЧЕЙ

В третью часть серии, посвященную подготовке врача к общению с больными, вошли 5 томов.

Том 9 — «Авиценна. Нравственные основы медицины» — подготовлен кафедрой ЮНЕСКО по биоэтике в Казанском государственном медицинском университете [9]. Наследие Ибн Сины представлено в книге в контексте средневековой мысли. Том открывается предисловием проф. А. С. Созинова, ректора университета, и включает ряд статей: «Культура, медицинская наука и практика арабского востока в Средние века» (М. Э. Гурылева, З. М. Мухамедова), «Жизненный путь Ибн Сины» (В. Н. Терновский), «Арабо-мусульманская философия Средневековья» (Ф. Т. Нежметдинова), «Этические принципы Авиценны» (Ф. Т. Нежметдинова, М. Ю. Абросимова, З. М. Мухамедова), статью «“Канон врачебной науки” Авиценны: мост между древней и современной медицинской наукой» (М. Н. Мамедов). Примечательно, что почти ко всем статьям сборника (за исключением последней) прилагаются вопросы для самоконтроля. В разделе «Первоисточники» и последующих главах опубликованы тексты Авиценны, посвященные медицинским и этическим проблемам. Книга завершается кратким словарем терминов и понятий, использованных в книге.

Том второй — «Страстотерпец врач Евгений. Доктор Е. С. Боткин» — посвящен Евгению Сергеевичу Боткину, сыну знаменитого врача Сергея Петровича Боткина [10].

Е. С. Боткин был лейб-медиком семьи Николая II, и был вместе с ней расстрелян в 1918 г. в Екатеринбурге. Во вступлении А. Г. Чучалин указывает три причины, по которым наследие Евгения Сергеевича Боткина актуально для современной медицины. Во-первых, Е. С. Боткин был верен основному принципу российской медицинской школы: служение больному человеку есть долг врача (вне зависимости от статуса пациента). Во-вторых, в его наследии раскрывается тема общения врача и пациента.

Любовь к больному в первую очередь проявляется в том, как врач выстраивает с ним диалог. От этого зависит и успех лечения. В-третьих, Е. С. Боткин может служить примером и в вопросах врачебной этики: так, он никогда не создавал конфликтов.

Книга открывается предисловием Е. В. Бобкова «Самый счастливый удел русского гражданина в настоящую тяжелую годину» (этика добродетели доктора Боткина). Особый интерес для читателей представляют публикуемые впервые лекции и письма Е. С. Боткина. В издание вошли речи Е. С. Боткина «Больные в больнице», «Что значит “Баловать больных”?». Публикуются письма, написанные им к жене в период 1904–1905 гг. (во время Русско-японской войны Е. С. Боткин служил военным врачом), а также письма к детям. В издание включен ряд биографических материалов и статей, посвященных Е. С. Боткину. Том содержит множество иллюстраций и завершается списком «контрольных вопросов» по прочитанному и ответов на них.

Том 8 включает «Записки врача» В. В. Вересаева [11]. В издание вошла книга известного русского врача В. В. Вересаева «Записки врача», ряд его статей, фрагменты книги «Живая жизнь» (первая часть под названием «О Достоевском и Льве Толстом»), а также его «Литературные воспоминания». Книга начинается предисловием доктора медицинских наук А. С. Белевского, который считает особенно важной у Вересаева тему врачебной ошибки, тему медицинской практики, а также вопрос об отношении врача к материальному вознаграждению. Издание завершается списком вопросов для обсуждения, предлагаемых читателю.

Том 4 — «Я полюбил страдание» — включает труды выдающегося хирурга, доктора медицины, архиепископа Луки Крымского (В. Ф. Войно-Ясенецкого), одного из самых известных врачей и священников XX в. [12]. В книгу вошли три главные работы архиепископа Луки: автобиография «Я полюбил страдание», книги «О духе, душе и теле» и «Наука и религия». Книга открывается предисловием «Архиепископ Лука», в котором представлена биография автора, а также предлагается список вопросов для самоконтроля по прочитанному материалу.

Том 5 — «Сердце хирурга» — включает известную книгу хирурга, общественного деятеля, писателя Федора Григорьевича Углова (1904–2008) [13]. Книга сопровождается вступительной статьей С. Ф. Багненко и И. В. Кутыковой «Философские и биоэтические аспекты духовного наследия врача Федора Григорьевича Углова». Авторы указывают, что в наследии Ф. Г. Углова затрагиваются вопросы о медицинской этике (её формировании, развитии, основных ценностях, правилах и нормах), об основных принципах и правилах биомедицинской этики, о моделях взаимоотношения врача и пациента, о соотношении экологических проблем и биоэтики. Издание включает предисловие автора: «В этой книге всё из жизни. <...> Эта книга — не специальное научное исследование и не мемуары. Это — рассказ о труде хирурга, так необходимом обществу, тяжелом и благородном труде». В книгу включены воспоминания коллег о Ф. Г. Углове.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРИИ

Все тексты, собранные в изданиях «Библиотеки биоэтики», объединены общей чертой: они направлены на ознакомление читателей с историей построения и

развития биоэтики как антропологического проекта. Задачей биоэтики не является только оправдывать существующие практики или обозначать риски в области медицины, здравоохранения или в области научных исследований. Биоэтика основывается на ценности жизни и целостности человека, стоит на защите человека и общества и, за счет этого, обладает регулятивными функциями.

Так, философский блок текстов И. Канта и Н. А. Бердяева, который, на первый взгляд, напрямую не относится к этике медицины и биотехнологий, создает мощный онтолого-аксиологический фундамент для обсуждения вопросов, связанных с этикой долга врача, смыслом человеческой жизни, представлениями о природе человека и о сущности болезни. Неслучайно включение в серию книги представителей современной западной биоэтики И. Йохансона и Н. Линё: их труд является примером глубокого методологического социогуманитарного анализа современной науки и медицины. В нем, в частности, обосновывается необходимость биоэтического регулирования современных практик. Подход, который предлагают эти шведские исследователи, отличается выраженной ценностной ориентацией. Авторы сторонятся релятивизма в оценке этических проблем, зачастую распространенного в западном биоэтическом дискурсе.

Книги серии содержат множество работ, написанных врачами, выдающимися отечественными специалистами, которые пишут о своем многолетнем профессиональном опыте. Это ведет читателя к мысли, что процесс лечения очень чувствителен, а профессиональный врач имеет четкую нравственную позицию.

«Библиотека биоэтики» создает единый свод базовых трудов отечественных авторов, важных в качестве источника понимания ценностных оснований медицины как практики. Труды этих авторов задают направление для этической оценки, социально-гуманитарной экспертизы и этико-правового регулирования биотехнологических проектов в России. Они могут также послужить оценке концепций, устоявшихся в зарубежной биоэтике, с точки зрения традиционных для отечественного контекста историко-культурных оснований.

Для студентов, обучающихся в медицинских вузах, биоэтика является обязательной дисциплиной. «Библиотека биоэтики», безусловно, будет полезна как студентам, так и преподавателям курсов биоэтики. Программа курса по биоэтике, опубликованная в 7 томе, поможет преподавателям в составлении собственных программ. Удобны для учебной работы и вопросы для самоконтроля по текстам, помещенные в конце каждого тома. Работы выдающихся русских врачей обратят внимание студентов на отечественный контекст, и теоретические понятия биоэтики получат наглядное обоснование в практическом медицинском опыте.

Появление новых медицинских и иных технологий, вмешивающихся в природу человека, требует непрерывного этического осмысления, создания новых текстов, в том числе философских, нормативных и законодательных. Авторы серии «Библиотека биоэтики» предлагают текстовую базу для дальнейшей работы в этом направлении. Представляется, что изучение и популяризация «Библиотеки биоэтики», а также и её содержательный анализ особенно актуальны в контексте разработки национальной биоэтики.

Литература

1. Борис Нижегородцев. Библиотека биоэтики. Медицинская газета. 8 сентября 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mgzt.ru/content/biblioteka-bioetiki> Дата обращения: 4.12.2022
2. Саямов Ю. Н. (автор-составитель). Биоэтика и глобальные вызовы. Документы и размышления. Сайт Факультета глобальных процессов МГУ им. Ломоносова. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://fgp.msu.ru/wp-content/uploads/2018/11/bioetika-i-globalnye-vyzovy.pdf> Дата обращения: 19.12.2022.
3. В столице презентовали «Библиотеку биоэтики». Сетевое издание «Смотрим». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://smotrim.ru/article/2824518> Дата обращения: 19.12.2022.
4. Саямов Ю. Н. (автор-составитель). Биоэтика и глобальные вызовы. Документы и размышления. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2020; 3: 768. ISBN: 978-5-4484-1699-6.
5. Чучалин А. Г., Иванов А. Г., Бобков Е. В. (составители). Русские врачи врачам. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2022; 7: 528. ISBN: 978-5-4484-2905-7.
6. Кант И. Лекции по этике. Пер. с нем. Судакова А. К., Крыловой В. В. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2021; 6: 560. ISBN: 978-5-4484-2439-7.
7. Йохансон И., Линё Н. Медицина и философия. Введение в XXI столетие. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2019; 1: 432. ISBN: 978-5-4484-1644-6.
8. Бердяев Н. А. О назначении человека. Самопознание. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2022; 10: 544. ISBN: 978-5-4484-3212-5.
9. Абросимова М. Ю., Нежметдинова Ф. Т., Гурьева М. Э., Мухамедова З. М. (авторы-составители). Авиценна. Нравственные основы медицины. Серия: Библиотека биоэтики. Под ред. Созинова А. С. и Мамедова М. Н. М.: Вече, 2022; 9: 416. ISBN: 978-5-4484-3212-5.
10. Чучалин А. Г., прот. Сергей (Филимонов) (составители). Страстотерпец врач Е. С. Боткин. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2019; 2: 288. ISBN: 978-5-4484-1552-4.
11. Вересаев В. В. Записки врача. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2022; 8: 464. ISBN: 978-5-4484-2594-3.
12. Войно-Ясенецкий В. Ф. «Я полюбил страдание». Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2020; 4: 256. ISBN: 978-5-4484-1825-9.
13. Углов Ф. Г. Сердце хирурга. Серия: Библиотека биоэтики. М.: Вече, 2021; 5: 608. ISBN: 978-5-4484-2511-0.
14. Лопухин Ю. М. Биоэтика в России. Вестник Российской академии наук. М., 2001; 71 (9): 771–774.
15. Русские врачи врачам. Сайт Дальневосточного государственного медицинского университета. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://elib.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=215503> Дата обращения: 19.12.2022.
16. И. Кант. Лекции по этике. М.: Республика, 2000.
17. И. Кант. Лекции по этике. М.: Республика, 2005.
18. Ingvar Johansson, Niels Lynøe. Medicine & Philosophy. A Twenty-First Century Introduction. Frankfurt, Paris, Lancaster, New Brunswick, 2008.

References

1. Boris Nizhegorodtsev. Biblioteka bioetiki. Meditsinskaya gazeta. 8 sentyabrya 2022. Available from URL: <http://www.mgzt.ru/content/biblioteka-bioetiki> Data obrashcheniya: 4.12.2022. Russian.
2. Sayamov YuN. (avtor-sostavitel'). Bioetika i global'nyye vyzovy. Dokumenty i razmyshleniya. Sayt Fakul'teta global'nykh protsessov MGU im. Lomonosova. Available from URL: <http://fgp.msu.ru/wp-content/uploads/2018/11/bioetika-i-globalnye-vyzovy.pdf> Data obrashcheniya: 19.12.2022. Russian.
3. V stolitse prezentovali "Biblioteku bioetiki". Setevoye izdaniye "Smotrim". Available from URL: <https://smotrim.ru/article/2824518>. Data obrashcheniya: 19.12.2022. Russian.
4. Sayamov YuN. (avtor-sostavitel'). Bioetika i global'nyye vyzovy. Dokumenty i razmyshleniya. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2020; 3: 768. ISBN: 978-5-4484-1699-6. Russian.
5. Chuchalin AG, Ivanov AG, Bobkov YeV (sostaviteli). Russkiye vrachi vracham. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2022; 7: 528. ISBN: 978-5-4484-2905-7. Russian.
6. Kant I. Lektsii po etike. Per. s nem. Sudakova AK, Krylovoy VV. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2021; 6: 560. ISBN: 978-5-4484-2439-7. Russian.
7. Yokhanson I, Lino N. Meditsina i filosofiya. Vvedeniye v XXI stoletiyе. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2019; 1: 432. ISBN: 978-5-4484-1644-6. Russian.
8. Berdyayev NA. O naznachenii cheloveka. Samopoznaniye. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2022; 10: 544. ISBN: 978-5-4484-3212-5. Russian.
9. Abrosimova MJu, Nezhmetdinova FT, Guryleva MJe, Muhamedova ZM. (avtory-sostaviteli). Avicenna. Nravstvennyye osnovy mediciny. Pod red. Sozinova AS i Mamedova MN. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2022; 9: 416. ISBN: 978-5-4484-3212-5. Russian.
10. Chuchalin AG, prot. Sergiy (Filimonov) (sostaviteli). Strastoterpets vrach Ye S. Botkin. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2019; 2: 288. ISBN: 978-5-4484-1552-4. Russian.
11. Veresayev VV. Zapiski vracha. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2022; 8: 464. ISBN: 978-5-4484-2594-3. Russian.
12. Voyno-Yasenetskiy VF. «YA polyubil stradaniye». Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2020; 4: 256. ISBN: 978-5-4484-1825-9. Russian.
13. Uglov FG. Serdtse khirurga. Seriya: Biblioteka bioetiki. M.: Veche, 2021; 5: 608. ISBN: 978-5-4484-2511-0. Russian.
14. Lopukhin Yu M. Bioetika v Rossii. Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. M.: 2001; 71 (9): 771–774. Russian.
15. Russkiye vrachi vracham. Sayt Dal'nevostochnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Available from URL: <http://elib.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=215503>. Data obrashcheniya: 19.12.2022. Russian.
16. I. Kant. Lektsii po etike. M.: Respublika, 2000. Russian.
17. I. Kant. Lektsii po etike. M.: Respublika, 2005. Russian.
18. Ingvar Johansson, Niels Lynøe. Medicine & Philosophy. A Twenty-First Century Introduction. Frankfurt, Paris, Lancaster, New Brunswick, 2008.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ В ВУЗЕ (НА ПРИМЕРЕ ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА)

О. Н. Старцева ✉

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В статье представлено обоснование создания службы социально-психологического сопровождения в высшем учебном заведении на примере Ярославского государственного медицинского университета. Особая значимость данной службы определяется тем, что начальный период обучения в вузе связан с социальными переменами, «ломкой» прежних стереотипов, стрессовыми ситуациями, высокой тревожностью и внутренним напряжением. Это сложный этап в жизни человека, когда окончательно формируется не только физическое, но и психическое развитие человека, формируются потребности, мотивации и личность будущих врачей, что отражается на всей дальнейшей жизни. Поэтому высшая школа заинтересована в создании благоприятной образовательной-педагогической среды, сохранении, укреплении здоровья студентов, в повышении эффективности обучения и качества знаний, и тем самым в предотвращении отчисления их из вуза. Стоит заметить, что потребность в развитии данного направления подтверждена данными анкетирования студентов ЯГМУ. Полученные результаты подтвердили заинтересованность студентов в развитии социально-психологической помощи и поддержки. Это явилось основанием для создания в вузе Центра социально-психологического сопровождения. Потребность в этом виде помощи подтверждается и данными опроса обучающихся. Оказание практической помощи студентам, социальное сопровождение и поддержание психологического здоровья обучающихся, профилактика социальных дезадаптаций — главные задачи, которые решаются с помощью специалистов Центра социально-психологического сопровождения Ярославского медицинского университета.

Ключевые слова: социально-психологическое сопровождение, студенты, опрос, данные исследования, медицина

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Николаевна Старцева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; startsevaon@yandex.ru

Статья поступила: 19.04.2023 **Статья принята к печати:** 22.05.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.013

ORGANIZATION OF THE SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL SUPPORT SERVICE AT A HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION (BY THE EXAMPLE OF THE YAROSLAVL STATE MEDICAL UNIVERSITY)

Startseva ON ✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The article presents the rationale for formation of the social and psychological support service at a higher educational institution by the example of the Yaroslavl State Medical University (YSMU). The service is of particular importance, as the initial period of study at a university is associated with significant shifts, breaking of pre-existing stereotypes, stress, high anxiety and internal stress. This is a complicated stage of a human life, when not only physical, but also mental health of a person is finally formed, needs, motivation and personality of a future doctor are created, affecting the rest of the life. So, a higher institution is interested in the formation of a favorable educational and pedagogical environment, preservation and strengthening of students' health, better effectiveness of education and quality of knowledge, and, thus, prevention of being expelled from the University. It should be noted that the need in this area development is confirmed by survey of students from the YSMU. The obtained results confirmed that the students were interested in the development of social and mental aid and support. It was the basis for creation of the Center for Social and Psychological Support at the University. According to the survey, the students need this kind of aid. Supply of students with practical aid, social support and support of mental health of students, and prevention of social disadaptation are the main problems solved with the help of professionals from the Center for Social and Psychological Support of the Yaroslavl Medical University.

Keywords: social and psychological support, students, survey, data research, medicine

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga N. Startseva
ul. Revolutzionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; startsevaon@yandex.ru

Received: 19.04.2023 **Accepted:** 22.05.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.013

Подготовка квалифицированных врачей — одно из важнейших направлений в реализации государственных программ и национальных проектов в Российской Федерации [1].

В период трансформации общества происходит модернизация системы высшего образования, и современные условия предъявляют повышенные требования к будущим специалистам-медикам, к их образованию, здоровью и интеллектуальным возможностям. Поступив в высшее учебное заведение, студент, вчерашний школьник, сталкивается с множеством проблем, как объективных, так и субъективных, оказывается в новых социальных, психофизиологических, бытовых условиях, а часто и в новой климатической среде [2].

По мнению Н. Г. Репьевой, начальный период обучения в вузе связан с социальными переменами, «ломкой» прежних стереотипов, стрессовыми ситуациями, высокой тревожностью и внутренним напряжением [3].

Это сложный этап в жизни человека, когда окончательно формируется не только физическое, но и психическое развитие человека, формируются потребности, мотивации и личность будущих врачей, что отражается на всей дальнейшей жизни. Поэтому высшая школа заинтересована в создании благоприятной образовательной-педагогической среды, сохранении, укреплении здоровья студентов, в повышении эффективности обучения и качества знаний, и тем самым в предотвращении отчисления их из вуза.

Многие специалисты рассматривают образовательно-педагогический процесс высшего учебного заведения как фактор, направленный на формирование самостоятельности студентов, как активное творческое приспособление студентов к условиям высшей школы, в том числе при решении трудных ситуаций, воспитание нравственных, личностных качеств. Однако вопросы адаптации студентов в вузе, как правило, являются одними из проблемных аспектов высшего образования. В основном внимание уделяется учебному процессу, в меньшей степени социальным вопросам и эмоционально-психологическому самочувствию студентов [2–4].

Особенно вопросы адаптации молодежи к образовательно-педагогическому пространству важны при подготовке будущих специалистов-медиков. Именно от того, как будет подготовлен молодой врач или фармацевт, будет зависеть уровень его профессиональной подготовки, а значит, и качество предоставления медицинских услуг. Особенно показателен в этом отношении советский опыт, когда массовая подготовка медицинских кадров позволила решить проблему с неудовлетворительным состоянием медицинской помощи на селе [5].

Поэтому и на современном этапе необходимо создание всесторонних условий для полноценного личностного и субъектного развития специалистов-медиков, в процессе которых у них формируются навыки и умения организации умственной деятельности, призвание к избранной профессии. Учитывая, что важным фактором адаптации первокурсников являются социально-психологические, включающие необходимость адаптации к новым социальным условиям, непосредственную помощь студентам может оказать социально-психологическая служба медицинского вуза [6]. Это свидетельствует о необходимости изучения потребности обучающихся медицинского университета в создании комфортной социально-психологической среды с целью выявления и решения проблем обучающихся, влияющих на качество обучения, формирования соответствующих условий для подготовки будущих специалистов-медиков.

Цель исследования — изучить вопросы заинтересованности обучающихся Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ) в развитии социально-психологической службы университета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения вопроса заинтересованности студентов в создании и развитии социально-психологической службы нами было проведено исследование. В исследовании приняли участие 863 студента Ярославского государственного медицинского университета в возрасте от 17 до 29 лет, средний возраст которых составил $22,63 \pm 1,58$ года (660 девушек, 203 юноши). Опрос проводился по специально разработанной нами анкете, вопросы которой связаны с выявлением заинтересованности обучающихся в создании и работе социально-психологической службы.

Студентам было предложено ответить на 11 вопросов.

1. Сталкивались ли Вы с трудностями при обучении на 1 курсе?
2. Сталкивались ли Вы с трудностями при общении на 1 курсе?
3. Сталкивались ли Вы с трудностями при сдаче сессии на 1 курсе?

4. Сталкивались ли Вы с трудностями адаптации на 1 курсе?
5. Были ли у Вас проявления тяжелого стресса на 1 курсе?
6. Задавались ли Вы вопросом: «Зачем я сюда поступил?»
7. Считаете ли Вы себя тревожным и мнительным человеком?
8. Было ли у Вас желание обратиться за психологической помощью и (или) социальной поддержкой в случае трудностей на 1 курсе?
9. На ваш взгляд, в ЯГМУ должна существовать социально-психологическая служба?
10. Вы нуждаетесь в социально-психологической помощи?
11. По Вашему мнению, среди студентов есть те, кому требуется психологическая помощь и (или) социальная поддержка в период обучения в университете?

Изучена степень заинтересованности в разных потребностях социально-психологической направленности. Студентам предлагалось выбрать один из следующих вариантов ответов: «да», «скорее да, чем нет», «нет», «скорее нет, чем да».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обращает внимание, что 40,8% (352 чел.) сталкивались с трудностями при обучении на 1 курсе; 25,7% (222 чел.) сталкивались с трудностями адаптации на 1 курсе; у 32,6% (281 чел.) были проявления тяжелого стресса на 1 курсе; 25,6% (221 чел.) думали, что вообще случайно поступили в медицинский университет. Это студенты, которые ответили утвердительно («да») на эти вопросы.

Так же значительна доля студентов, которые скорее соглашались с этими вопросами. Они ответили «скорее да, чем нет». Получается, что 32,1% (277 чел.) сталкивались с трудностями при обучении на 1 курсе; 26,1% (225 чел.) сталкивались с трудностями адаптации на 1 курсе; у 19,4% (167 чел.) были проявления тяжелого стресса на 1 курсе; 15,9% (137 чел.) считали, что они случайно поступили в медицинский университет.

Проведенный опрос подтверждает, что поступление в медицинский университет и первый год обучения в нем связаны у студентов-первокурсников с трудностями, возникающими при переходе в новые условия обучения.

Анализ опроса показал, что 30,6% (264 чел.) считают, что им нужна социально-психологическая помощь, «скорее да, чем нет» — 35,0% (302 чел.).

Важно отметить, что 62,6% (540 чел.) ответили «да» и 27,5% (237 чел.) ответили «скорее да, чем нет» на вопрос о том, что среди студентов есть те, кому требуется психологическая помощь и (или) социальная поддержка в период обучения в университете.

В связи с этим 56,0% (484 чел.) считают, что «да» и 32,7% (282 чел.) «скорее да, чем нет», что в медицинском университете должна существовать социально-психологическая служба.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ полученных результатов опроса студентов медицинского университета показал, что студенты-медики заинтересованы и нуждаются в развитии социально-психологической помощи и поддержки. Причем особенно актуальна адаптация студентов-первокурсников, поскольку учеба в первый год обучения представляет собой приспособление к условиям и организации учебного процесса, выработке навыков самостоятельности и дисциплинированности, выработке навыков коммуникативного общения (Табл.).

Таблица. Результаты опроса студентов о заинтересованности в создании и работе социально-психологической службы

Вопрос	Да	Скорее да, чем нет	Нет	Скорее нет, чем да
Вы сталкивались с трудностями при обучении на 1 курсе?% (n)	40,8% (352 чел.)	32,1% (277 чел.)	21,2% (183 чел.)	5,9% (51 чел.)
Вы сталкивались с трудностями на 1 курсе при общении?% (n)	14,0% (121 чел.)	13,3% (115 чел.)	30,7% (265 чел.)	41,9% (362 чел.)
Вы сталкивались с трудностями при сдаче сессии на 1 курсе?% (n)	18,1% (156 чел.)	23,4% (202 чел.)	27,7% (239 чел.)	30,8% (266 чел.)
Вы сталкивались с трудностями адаптации на 1 курсе?% (n)	25,7% (222 чел.)	26,1% (225 чел.)	24,0% (207 чел.)	24,2% (209 чел.)
У Вас были проявления тяжелого стресса на 1 курсе? % (n)	32,6% (281 чел.)	19,4% (167 чел.)	21,5% (186 чел.)	26,5% (229 чел.)
Задавались ли Вы вопросом: «Зачем я сюда поступил?»% (n)	25,6% (221 чел.)	15,9% (137 чел.)	18,7% (161 чел.)	39,8% (344 чел.)
Считаете ли вы себя тревожным и мнительным человеком?% (n)	22,7% (196 чел.)	25,8% (223 чел.)	23,3% (201 чел.)	28,2% (243 чел.)
У Вас было желание обратиться за психологической помощью и (или) социальной поддержкой в случае трудностей на 1 курсе?% (n)	19,7% (170 чел.)	12,3% (106 чел.)	15,5% (134 чел.)	52,5% (453 чел.)
На ваш взгляд, в ЯГМУ должна существовать социально-психологическая служба?% (n)	56,0% (484 чел.)	32,7% (282 чел.)	5,7% (49 чел.)	5,6% (48 чел.)
Вы нуждаетесь в социально-психологической помощи? % (n)	30,6% (264 чел.)	35,0% (302 чел.)	18,6% (161 чел.)	15,8% (136 чел.)
По Вашему мнению, среди студентов есть те, кому требуется психологическая помощь и (или) социальная поддержка в период обучения в университете?% (n)	62,6% (540 чел.)	27,5% (237 чел.)	5,3% (46 чел.)	4,6% (40 чел.)

В связи с этим для организации оперативной, конкретной помощи студентам, у которых возникают трудности социального плана, кризисные, конфликтные ситуации, трудности в обучении, освоении нового материала в 2022–2023 учебном году в Ярославском государственном медицинском университете создан и начал работать Центр социально-психологического сопровождения студентов.

Основные задачи Центра — оказание содействия в адаптации к образовательной деятельности обучающихся первого курса и создание условий для позитивной социализации обучающихся.

Поскольку практически половина всех студентов, принимавших участие в анкетировании (51%), отмечали наличие психологических проблем и проявления тяжелого стресса, важным направлением работы Центра является оказание социально-психологического консультирования и комплексной социально-психологической поддержки студентов. Специалистами Центра ведется работа по оказанию своевременной психологической помощи (психологическая диагностика и консультирование) по запросам обучающихся, оказываются меры социальной помощи и поддержки. Специалисты Центра обращают значительное внимание и на освещение этических вопросов, что крайне важно в последующей работе будущих студентов-медиков [7].

Проведение психологической коррекции, развитие у студентов навыков позитивной коммуникации и бесконфликтного поведения направлены на создание благоприятного социально-психологического климата и профилактику отчисления обучающихся по причине социально-психологической дезадаптации.

За время работы нами были выявлены такие основные проблемы студентов, как: конфликты в группе, состояние тревоги, стресса, особенно в период сессии и сдачи экзаменов, бытовые проблемы.

Решение этих проблем осуществляется по основным направлениям: консультативно-диагностическая и информационно-просветительская.

В рамках первого направления проводится очное индивидуальное консультирование по запросам студентов. Специалистами Центра реализуется личностно-ориентированный подход, направленный на полноценное психическое и личностное развитие студента. Для этого осуществляются диагностический анализ и выявление внутренних проблем студента, проводится оценка его здоровья, анализируется взаимодействие с окружением. Контактное индивидуальное сотрудничество специалиста и студента позволяет определить приоритетную (ключевую) проблему и наметить пути ее решения.

Специалистами Центра была оказана практическая помощь при таких ситуациях, как трудности в обучении, трудности в построении межличностных отношений в группе, помощь в решении психологических проблем, а именно при тревожных и негативных эмоциональных состояниях, конфликтах в семье, в группе.

Необходимость создания социально-психологической службы в университете подтверждается полученными результатами работы. Обучающиеся, которые были на грани отчисления, изменили свое отношение к учебному процессу, появилась мотивация к дальнейшей учебе в медицинском вузе, ни один из обратившихся студентов не был отчислен.

Информационно-просветительская работа Центра включает разные формы групповой работы. Это организация конференций, круглых столов, мастер-классов по социально-психологическому просвещению студентов. В плане дальнейшего развития целесообразно развитие тренинговой работы: проведение тренингов коммуникации, групповой сплоченности, самоопределения, развития лидерских качеств, толерантности и др.

ВЫВОДЫ

Таким образом, качество обучения студентов-медиков зависит от состояния их социально-психологического благополучия. Поэтому создание службы социально-психологического сопровождения в

вузе рассматривается как неотъемлемая часть образовательного процесса. Потребность в этом виде помощи подтверждается и данными опроса обучающихся. Оказание практической помощи студентам, социальное сопровождение и поддержание психологического здоровья обучающихся, профилактика социальных дезадаптаций — главные задачи, которые решаются с помощью специалистов

Центра социально-психологического сопровождения Ярославского медицинского университета.

Тесное взаимодействие с отделом учебно-воспитательной работы, со всем педагогическим коллективом позволит решить основную задачу, стоящую перед медицинским вузом по обеспечению современного качественного медицинского, фармацевтического, психологического и социального образования.

Литература

1. Концепция развития сети психологических служб в образовательных организациях высшего образования в Российской Федерации: Методическое письмо Министерства науки и высшего образования РФ от 29.08.2022 г. № ВФ/1-Кп.
2. Лахтин А. Ю. Теоретические основы проблемы адаптации студентов к обучению в ВУЗе средствами физической культуры: Монография. Изд.: Бийск. 2014; 82с.
3. Репьева Н. Г. Проблема адаптации студентов первого курса к обучению в ВУЗе. Барнаул. ГОУ ВПО Алтайский государственный технический университет им. И. И. Ползунова. 2015; 275–277.
4. Бура Л. В., Чабанюк А. С., Похвалитова О. А. Особенности адаптации студентов первокурсников к обучению в высшем учебном заведении. Проблемы современного педагогического образования. 2016; 50(2): 206–212
5. Христенко Д. Н., Красовская Ю. В. Коллективизация и становление системы здравоохранения на селе. Самарский научный вестник. 2019; 4 (29): 200–205. DOI: 10.24411/2309-4370-2019-14215
6. Монгуш У. С. Психологическая служба ВУЗа. Молодой ученый. 2020; 32(322): 139–141.
7. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике. Под общей редакцией А. Л. Хохлова. Москва: Изд-во ОКИ. 2021; 792с. EDN: BKLJFE

References

1. Kontseptsiya razvitiya seti psikhologicheskikh sluzhzb v obrazovatel'nykh organizatsiyakh vysshego obrazovaniya v Rossiyskoy Federatsii: Metodicheskoe pis'mo Ministerstva nauki i vysshego obrazovaniya RF ot 29.08.2022g. № VF/1-Kp. Russian.
2. Lakhtin AYu. Teoreticheskie osnovy problemy adaptatsii studentov k obucheniyu v VUZe sredstvami fizicheskoy kul'tury: Monografiya. Izd.: Biysk. 2014; 82s. Russian.
3. Rep'eva NG. Problema adaptatsii studentov pervogo kursa k obucheniyu v VUZe. Barnaul. GOU VPO Altayskiy gosudarstvennyy tekhnicheskii universitet im. II Polzunova. 2015; 275–277. Russian.
4. Bura LV, Chabanyuk AS, Pokhvalitova OA. Osobennosti adaptatsii studentov pervokursnikov k obucheniyu v vysshem uchebnom zavedenii. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2016; 50 (2): 206–212. Russian.
5. Khristenko DN, Krasovskaya Yu V. Kollektivizatsiya i stanovlenie sistemy zdravookhraneniya na sele. Samarskiy nauchnyy vestnik. 2019; 4 (29): 200–205. DOI: 10.24411/2309-4370-2019-14215. Russian.
6. Mongush US. Psikhologicheskaya sluzhba VUZa. Molodoy uchenyy. 2020; 32(322): 139–141. Russian.
7. Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskikh issledovaniy: rukovodstvo dlya komitetov po etike. Pod obshchey redaktsiey AL Khokhlova. Moskva: Izd-vo OKI. 2021; 792 s. EDN: BKLJFE. Russian.

БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И ИХ ПЛОДЫ — ОРФАННЫЕ ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е. А. Ушкалова¹, С. К. Зырянов^{1,2}, О. И. Бутранова¹ ✉

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Беременные женщины представляют собой совершенно особую категорию пациентов. Соотношение рисков и пользы применения различных лекарственных препаратов представляет в данном случае значимую медицинскую, социальную и этическую проблему. Увеличение возраста наступления первой беременности связано со все более широким распространением хронической патологии. Ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипо- либо гиперфункция щитовидной железы, а также многие другие состояния способствуют активному применению препаратов различных фармакологических групп на протяжении всего периода беременности, включая ранние сроки. Существующая практика фармакотерапии беременных основывается преимущественно на применении препаратов с неопределенным тератогенным риском. Невключение беременных в клинические исследования является этической проблемой столь же значимой, как и их потенциальное включение. Ранее, в течение длительного времени, к уязвимым категориям относили в целом всех женщин репродуктивного возраста, чье включение в клинические исследования стало возможным лишь в середине 1990-х. Беременные женщины рассматривались в качестве уязвимых вплоть до 2019 г. Орфанный, с точки зрения включения в клинические исследования, статус беременных ограничивает их право на получение высокоэффективной и безопасной медицинской помощи, что делает актуальным пересмотр существующих этических принципов в отношении данной категории пациентов и детального анализа существующих барьеров для осуществления определенных видов исследований лекарственных препаратов.

Ключевые слова: беременные, клинические исследования, уязвимые категории пациентов, эффективность и безопасность фармакотерапии

Вклад авторов: Е. А. Ушкалова — анализ литературы, сбор, анализ, написание текста публикации; С. К. Зырянов — планирование исследования, анализ литературы; О. И. Бутранова — анализ, интерпретация данных.

✉ **Автор для корреспонденции:** Ольга Игоревна Бутранова
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; butranova-oi@rudn.ru

Статья поступила: 30.01.2023 **Статья принята к печати:** 28.03.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.011

PREGNANT WOMEN AND THEIR FETUSES — ORPHAN POPULATIONS IN RESPECT TO THE SAFETY AND EFFICACY OF MEDICINES

Ushkalova EA¹, Zyryanov SK^{1,2}, Butranova OI¹ ✉

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Pregnant women are a very special category of patients. The risk-benefit ratio of using various drugs in this case presents a significant medical, social and ethical problem. The increase in the age of onset of the first pregnancy is associated with the increasing prevalence of chronic pathology. Obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypo- or hyperfunction of the thyroid gland, as well as many other conditions contribute to the active use of drugs of various pharmacological groups throughout the entire period of pregnancy, including early periods. The current practice of pharmacotherapy in pregnant women is based mainly on the use of drugs with an uncertain teratogenic risk. Not including pregnant women in clinical trials is an ethical issue as significant as their potential inclusion. Previously, for a long time, vulnerable categories included generally all women of reproductive age, whose inclusion in clinical trials became possible only in the mid-1990s. Pregnant women were considered vulnerable until 2019. The orphan status of pregnant women in terms of inclusion in clinical trials limits their right to receive highly effective and safe medical care, which makes it relevant to review the existing ethical principles in relation to this category of patients and a to perform a detailed analysis of existing barriers for certain types of drug trials.

Keywords: pregnant women, clinical trials, vulnerable categories of patients, efficacy and safety of pharmacotherapy

Author contribution: Ushkalova E. A. — literature analysis, collection, analysis and writing the publication text; Zyryanov S. K. — trial planning, literature analysis; Butranova O. I. — data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Butranova
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Received: 30.01.2023 **Accepted:** 28.03.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.011

Несмотря на все достижения современной медицины, состояние здоровья беременных женщин не улучшается, а даже ухудшается. Так, в США уровень тяжелой материнской заболеваемости и смертности за последние три десятилетия увеличился более чем в 2 раза, что, по крайней мере, частично объясняется «постарением» беременных и повышением распространенности среди них хронических заболеваний и ожирения [1]. Ожирение и возраст матери старше 35 и особенно 45 лет способствуют

широкому спектру неблагоприятных исходов беременности, включая задержку роста плода, врожденные аномалии, повышенный риск выкидышей, преждевременных родов, мертворождений, кесарева сечения, преэклампсии, гестационного сахарного диабета и других осложнений [2, 3]. Этот риск еще в большей степени повышается при наличии у беременной сопутствующих заболеваний/состояний, включая гипертензивные расстройства и гестационный сахарный диабет [4]. У женщин с полиморбидностью

уровень тяжелой материнской заболеваемости и смертности в родах в 3,8 раза выше, чем у женщин без хронических заболеваний [1]. В результате из примерно 210 млн. ежегодно регистрируемых в мире беременностей живорождением заканчивается лишь 140 миллионов [5].

У женщин с нелечеными в период гестации хроническими заболеваниями повышен риск развития осложнений в послеродовом периоде, включая кардиометаболические, почечные [4, 6] и психические [7]. В США сердечно-сосудистые заболевания обуславливают до 26% материнской смертности в течение первого года после родов [1]. Суицид в перинатальном периоде совершает каждая 25-я женщина в возрасте 20–35 лет [8], в первый год после родов он является причиной 20% материнских смертей [9]. Частота инфантицида при депрессивном послеродовом психозе достигает 4,5% [10].

Таким образом, значительной части беременных женщин с хроническими заболеваниями необходимо проведение фармакотерапии на протяжении всего периода гестации, включая период органогенеза, сопряженный с риском развития тератогенных эффектов. Кроме того, беременные женщины нуждаются в применении лекарственных средств (ЛС) для лечения острых, в том числе угрожающих жизни, заболеваний и акушерских патологий, а в ряде случаев — для профилактики или лечения заболеваний у плода. Однако сопоставить риск, связанный с нелеченым заболеванием, и риск, связанный с применением фармакотерапии, не всегда представляется возможным, что обусловлено недостаточной изученностью эффективности и безопасности ЛС в период гестации.

Несмотря на то, что фармакотерапию получают не менее 80–90% беременных женщин [11], сведения об эффективности и безопасности в период гестации недостаточны для более чем 90% ЛС, находящихся на рынке [12, 13]. Данные о фармакокинетике и эффективности ЛС у беременных в основном экстраполируются из экспериментов на животных или исследований с участием небеременных женщин и мужчин, которые продолжают преобладать среди участников клинических исследований. Информация о безопасности ЛС для плода лишь в 5,2% случаев основывается на результатах исследований с участием беременных женщин, а в остальных случаях получена в экспериментах на животных [13], хотя наличие видовой чувствительности к тератогенным эффектам ЛС было продемонстрировано еще в середине прошлого века при изучении талидомида. В этой связи почти все ЛС, поступающие на рынок, имеют «неопределенный» тератогенный риск, а время, необходимое для их отнесения к более точной категории риска, составляет в среднем 27 лет [14].

Подавляющее большинство ЛС официально не одобрены для использования в период гестации и применяются у беременных женщин off-label в дозе и режиме дозирования, рекомендованных для небеременных. В то же время значительные физиологические изменения в организме беременной приводят к изменениям всех фармакокинетических параметров ЛС. В связи с появлением нового органа — плаценты, утероплацентарного кровотока и плода особенно сильно меняется распределение, метаболизм и экскреция ЛС. Причем активность ферментов и переносчиков ЛС в организме матери, плода и плаценте может меняться разнонаправленно в разные сроки гестации, что может потребовать коррекции дозы в разные триместры [15], а активность некоторых из них подвержена генетическому

полиморфизму [16]. В процессе биотрансформации ЛС в плаценте могут образовываться новые метаболиты, которые не обнаруживаются у небеременных, в том числе обладающие тератогенным действием эпоксиды [15].

Таким образом, соотношение польза/риск большинства ЛС у беременных женщин остается неизвестным, что требует безотлагательного решения [17].

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Беременных женщин практически не включают в предрегистрационные клинические исследования ЛС и в 95% случаев — в исследования IV фазы, даже когда ЛС изучаются при состояниях, часто встречающихся в период гестации [18]. В значительной степени этому способствовали две трагедии, разразившиеся в середине прошлого века — талидомидовая 1957–1961 гг., приведшая к рождению 8000–12000 детей с фоккомелией и другими пороками развития, и диэтилстильбэстроловая 1970-х гг., сопровождавшаяся развитием вагинальной аденокарциномы у женщин, внутриутробно подвергшихся воздействию этого препарата.

В 1977 г. регуляторный орган США FDA принял решение исключать женщин детородного возраста из участия в I и II фазах клинических исследований, а фармацевтические компании и исследовательское сообщество распространили это исключение на испытания III–IV фаз [14]. Начиная с 1979 г. в рекомендациях по этике проведения клинических исследований центральное место заняла концепция уязвимости [19, 20]. Хотя определения данного понятия и лица, относимые к этой категории, в научной литературе не однозначны, отнесение к данной категории подразумевает необходимость дополнительной защиты в клинических исследованиях и ограничивает участие в них уязвимых пациентов [21].

Длительное время к уязвимым относили женщин репродуктивного возраста, которых начали включать в клинические исследования лишь в середине 1990-х гг. при условии соблюдения адекватных мер предосторожности (тестирование на беременность, адекватная контрацепция), а при случайном наступлении беременности женщина выбывала из исследования. Беременных женщин рассматривали в качестве уязвимых вплоть до 2019 г., в связи с чем они вместе со своими плодами превратились с точки зрения безопасности и эффективности ЛС в орфанную группу населения [22].

При этом концептуальный анализ применимости понятия уязвимости к беременным женщинам показал, что уязвимость этой категории пациентов проявляется только тем, что в реальной медицинской практике она все чаще подвергается возрастающему риску неблагоприятного воздействия из-за недостатка научных знаний [23].

В связи с отсутствием доказательных данных ЛС применяют у беременных женщин на протяжении всей гестации в одинаковой дозе, не отличающейся от таковой у небеременных и мужчин, что может приводить к созданию как чрезмерных концентраций ЛС в крови и развитию токсических эффектов, так и их недостаточных концентраций, ведущих к неэффективности терапии [17]. Все это подвергает риску здоровье и жизнь миллионов беременных женщин и их плодов/детей и поднимает вопрос о «справедливом включении» беременных женщин в рандомизированные клинические исследования (РКИ) [21, 24].

Исключение беременных из РКИ нарушает основополагающие принципы медицинской этики, начиная с принципа Гиппократова «Не навреди». Оно также нарушает принцип уважения автономии пациента, подразумевающий самостоятельное и осознанное принятие пациентом решения о необходимых методах диагностики и лечения, и принцип справедливости, так как приводит к игнорированию специфических медицинских потребностей этой группы пациентов и тормозит доступность новейших достижений медицины для них [25]. Американский колледж акушерства и гинекологии (American College of Obstetrics and Gynecology — ACOG) предлагает переqualificировать беременных женщин из категории «уязвимых» в категорию «сложных с научной точки зрения» пациентов, подразумевающую необходимость более частого и целенаправленного мониторинга в ходе исследования [17]. Такой подход позволяет беременным женщинам реализовать моральный выбор за себя и за свой плод [25].

БАРЬЕРЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Проведение клинических исследований с участием беременных женщин может ограничивать ряд факторов со стороны производителей ЛС, регуляторных органов и самих беременных [11]. Сдерживающими факторами для производителей ЛС являются: риск длительных судебных разбирательств в случае возникновения неблагоприятных исходов на фоне применения ЛС, даже если он не был вызван именно этим препаратом; небольшой размер рынка для конкретного ЛС в период гестации и длительность применения, во многих случаях ограниченная сроком беременности, что может не оправдывать затраты на регистрацию ЛС и связанное с ней нормативное бремя [17]. Еще одним сдерживающим фактором является off-label применение ЛС, поскольку на практике беременные женщины получают ЛС, официально не одобренные для применения в период гестации. Таким образом, фармацевтическая компания получает финансовый доход, не подвергая себя судебно-медицинскому риску.

Регуляторные органы также несут определенную ответственность за отсутствие адекватной информации

об использовании ЛС во время беременности, так как не требуют проведения исследований с участием беременных при регистрации ЛС, рассматривая их в качестве уязвимых пациентов. Кроме того, для проведения таких исследований необходимы независимые источники финансирования, позволяющие регуляторным органам не зависеть от пошлин производителей на регистрацию ЛС [26].

Беременные женщины часто не хотят участвовать в исследованиях новых ЛС в связи с опасениями по поводу потенциального риска для плода, особенно в случаях, когда не видят пользы для себя (при наличии альтернативных препаратов для лечения данной патологии). Участие беременных в фармакокинетических исследованиях ограничивает их длительность — в случае изучения ЛС, предназначенного для двукратного введения в сутки, женщине нужно проводить в исследовательском центре 12 часов, а такие исследования в идеале следует проводить каждый триместр и в послеродовом периоде, что еще более сложно для кормящих женщин. Дополнительная проблема заключается в том, что клинические испытания с участием беременных женщин требуют длительного наблюдения, чтобы адекватно оценить не только исходы для плода и новорожденного, но и потенциальное влияние на здоровье и поведение детей [11].

Несмотря на вышеперечисленные барьеры, необходимость хорошо спланированных клинических исследований ЛС в период беременности осознают практически все врачи, исследователи, профессиональные сообщества и регуляторные органы [25]. В 2018 г. FDA совместно с другими американскими организациями, занимающимися разработкой и контролем ЛС, представило проект руководства для производителей по научным и этическим соображениям, которые следует учитывать при включении беременных в клинические исследования [27]. Для стимулирования проведения клинических исследований у беременных рекомендуется использовать опыт внедрения РКИ в педиатрии, который привел к значительному прогрессу за последние 15–20 лет [11].

Таким образом, наступило время прервать орфанный статус беременных и их плодов и позволить матерям реализовать их моральное право на получение адекватной медицинской помощи, в том числе на рациональную фармакотерапию, адаптированную к потребностям именно данной категории пациентов.

Литература

- Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol*. 2017 Oct; 41 (6): 332–337. DOI: 10.1053/j.semper.2017.07.007.
- Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan; 70: 92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015 Aug; 16(8): 621–38. DOI: 10.1111/obr.12288.
- Barrett PM. Editorial: Adverse Pregnancy Outcomes—A Missed Opportunity to Prevent Chronic Disease? *Int J Public Health*. 2021 Jan 25;66:582810. DOI: 10.3389/ijph.2021.582810.
- Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, Chou D, Hounton S, Lozano R, Pattinson R, Singh S. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet*. 2016 Oct 29; 388 (10056): 2164–2175. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31533-1.
- Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb; 41 (2): 239–246. DOI: 10.1002/clc.22887.
- Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, Honikman S, Milgrom J. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 26; 4: 18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
- Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar; 29 (3): 310–318. DOI: 10.1089/jwh.2019.7781.
- Spinelli M. Postpartum psychosis: a diagnosis for the DSMV. *Arch Womens Ment Health*. 2021 Oct; 24 (5): 817–822. DOI: 10.1007/s00737-021-01175-8.
- Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Feb; 20 (1): 63–69. DOI: 10.1007/s00737-016-0675-8.
- McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 Aug; 47 (4): 287–293. DOI: 10.1007/s10928-020-09687-z.

12. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 Aug 15; 157C (3): 175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
13. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Dec; 211 (6): 690.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
14. Sillis L, Foulon V, Verbakel JY, Ceulemans M. Experiences and Perspectives of Marketing Authorisation Holders towards Medication Safety Monitoring during Pregnancy: A Pan-European Qualitative Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 2; 19(7): 4248. DOI: 10.3390/ijerph19074248.
15. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 989–1008.
16. Dorfman EH, Cheng EY, Hebert MF, Thummel KE, Burke W. Prenatal pharmacogenomics: a promising area for research. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16 (4): 303–4. DOI: 10.1038/tpj.2016.33.
17. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology—a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):10–20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.002.
18. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013;122:1077–81. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.
19. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, Savic RM, Long J, Dooley KE, Nesin M. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15; 59 Suppl 7(Suppl 7): S437–44. DOI: 10.1093/cid/ciu709.
20. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, Oudijk MA, van Delden JJM, Oude Rengerink K, Groenwold RHH. Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials.* 2018 Jan 29; 19 (1): 78. DOI: 10.1186/s13063-017-2402-9.
21. Bracken-Roche D, Bell E, Macdonald ME, Racine E. The concept of ‘vulnerability’ in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2017 Feb 7; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12961-016-0164-6.
22. Boldt J. The concept of vulnerability in medical ethics and philosophy. *Philos Ethics Humanit Med.* 2019 Apr 11; 14 (1): 6. DOI: 10.1186/s13010-019-0075-6.
23. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 53–69. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140009.
24. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *J Med Ethics.* 2017 Oct; 43 (10): 657–663. DOI: 10.1136/medethics-2016-103955.
25. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res.* 2019 Nov; 41 (6): 35–40. DOI: 10.1002/eahr.500036.
26. Samaei M, McGregor AJ, Jenkins MR. Inclusion of women in FDA-regulated premarket clinical trials: A call for innovative and recommended action. *Contemp Clin Trials.* 2022 May; 116: 106708. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106708.
27. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials/Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. April 2018. <https://www.fda.gov/media/112195/download>

References

1. Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol.* 2017 Oct; 41 (6): 332–337. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.007.
2. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jan; 70: 92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.
3. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015 Aug; 16(8): 621–38. DOI: 10.1111/obr.12288.
4. Barrett PM. Editorial: Adverse Pregnancy Outcomes—A Missed Opportunity to Prevent Chronic Disease? *Int J Public Health.* 2021 Jan 25;66:582810. DOI: 10.3389/ijph.2021.582810.
5. Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, Chou D, Hounton S, Lozano R, Pattinson R, Singh S. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet.* 2016 Oct 29; 388 (10056): 2164–2175. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31533-1.
6. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb; 41 (2): 239–246. DOI: 10.1002/clc.22887.
7. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, Honikman S, Milgrom J. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 26; 4: 18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
8. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Mar; 29 (3): 310–318. DOI: 10.1089/jwh.2019.7781.
9. Spinelli M. Postpartum psychosis: a diagnosis for the DSMV. *Arch Womens Ment Health.* 2021 Oct; 24 (5): 817–822. DOI: 10.1007/s00737-021-01175-8.
10. Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health.* 2017 Feb; 20 (1): 63–69. DOI: 10.1007/s00737-016-0675-8.
11. McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020 Aug; 47 (4): 287–293. DOI: 10.1007/s10928-020-09687-z.
12. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 Aug 15; 157C (3): 175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
13. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Dec; 211 (6): 690.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
14. Sillis L, Foulon V, Verbakel JY, Ceulemans M. Experiences and Perspectives of Marketing Authorisation Holders towards Medication Safety Monitoring during Pregnancy: A Pan-European Qualitative Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 2; 19(7): 4248. DOI: 10.3390/ijerph19074248.
15. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 989–1008.
16. Dorfman EH, Cheng EY, Hebert MF, Thummel KE, Burke W. Prenatal pharmacogenomics: a promising area for research. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16 (4): 303–4. DOI: 10.1038/tpj.2016.33.
17. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology—a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):10–20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.002.
18. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013;122:1077–81. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.
19. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, Savic RM, Long J, Dooley KE, Nesin M. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15; 59 Suppl 7(Suppl 7): S437–44. DOI: 10.1093/cid/ciu709.
20. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, Oudijk MA, van Delden JJM, Oude Rengerink K, Groenwold RHH.

- Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials*. 2018 Jan 29; 19 (1): 78. DOI: 10.1186/s13063-017-2402-9.
21. Bracken-Roche D, Bell E, Macdonald ME, Racine E. The concept of 'vulnerability' in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2017 Feb 7; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12961-016-0164-6.
 22. Boldt J. The concept of vulnerability in medical ethics and philosophy. *Philos Ethics Humanit Med*. 2019 Apr 11; 14 (1): 6. DOI: 10.1186/s13010-019-0075-6.
 23. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54: 53–69. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140009.
 24. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *J Med Ethics*. 2017 Oct; 43 (10): 657–663. DOI: 10.1136/medethics-2016-103955.
 25. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res*. 2019 Nov; 41 (6): 35–40. DOI: 10.1002/eahr.500036.
 26. Samaei M, McGregor AJ, Jenkins MR. Inclusion of women in FDA-regulated premarket clinical trials: A call for innovative and recommended action. *Contemp Clin Trials*. 2022 May; 116: 106708. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106708.
 27. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials/Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. April 2018. <https://www.fda.gov/media/112195/download>

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

А. М. Казанова¹ ✉, С. К. Зырянов^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

В настоящее время преждевременные роды являются основной причиной смертности новорожденных в развитых странах. В медицинском сообществе растет озабоченность по поводу моральных и этических последствий терапевтической помощи данным пациентам. В статье поднимается проблема о совместном принятии решений врачей-неонатологов и родителей о проведении терапии недоношенным новорожденным. В том числе и вопрос о том, кто имеет наибольшую квалификацию, чтобы принимать решения в отношении инициирования, прекращения или отказа от поддерживающего жизнь лечения недоношенных новорожденных. Дальнейшая жизнь выживших недоношенных новорожденных может быть связана с неудобствами и страданиями в повседневной жизни, а понимание ответственности за жизнь пациента и ребенка значительно затрудняет принятие решения. Важным также является вопрос об отношениях между медицинскими сестрами отделений интенсивной терапии и родителями при уходе за недоношенными новорожденными. В статье описывается жизненный опыт и этические и моральные проблемы, с которыми сталкивается медицинский персонал при выхаживании недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, врачи-неонатологи, патернализм, интенсивная терапия

Вклад авторов: А. М. Казанова — анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; С. К. Зырянов — редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александра Михайловна Казанова
ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2, г. Москва, 117198, Россия; Kazanova.alex@yandex.ru

Статья поступила: 06.02.2023 **Статья принята к печати:** 04.04.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.012

ETHICAL ISSUES OF THE THERAPY OF PREMATURE INFANTS

Kazanova AM¹ ✉, Zyryanov SK^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Medical Clinical Hospital No.24, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Currently preterm births are the leading causes of newborn mortality in developed countries. There is growing concern in the medical community about the moral and ethical implications of therapeutic care for these patients. The article raises the problem of joint decision-making by neonatologists and parents on the treatment of premature newborns. Including the question of who is most qualified to make decisions regarding the initiation, termination or withdrawal of life-sustaining treatment for preterm infants. The rest of the life of surviving premature newborns may be associated with inconvenience and suffering in everyday life, and understanding of responsibility for the life of the patient and the child greatly complicates the decision. Another important issue is the relationship between intensive care nurses and parents in caring for premature newborns. The article describes the life experience and ethical and moral problems that medical personnel face during caring for premature newborns.

Keywords: premature infants, neonatologists, paternalism, intensive care

Author contribution: Kazanova AM — analysis of the research data, review of publications on the topic of the article, manuscript writing; Zyryanov SK — manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Aleksandra M. Kazanova
ul. Miklukho-Maklaya, d. 10/2, Moscow, 118198, Russia; Kazanova.alex@yandex.ru

Received: 06.02.2023 **Accepted:** 04.04.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.012

По данным Минздрава, в России рождается более 100 тысяч недоношенных новорожденных в год, при этом выживаемость данной группы пациентов составляет 97% [1]. Несмотря на это, преждевременные роды являются основной причиной смертности новорожденных (в первые четыре недели жизни) в развитых странах. В России согласно нормативам Всемирной организации здравоохранения выхаживают новорожденных, родившихся с 22 недели беременности при массе тела от 500 г и длине тела от 25 см [2].

Частота преждевременных родов в России составляет около 6%. В странах Европы и США данная цифра несколько выше 10–13%, что связано с широким внедрением новых вспомогательных репродуктивных технологий, увеличением количества многоплодных родов, расширением показаний для преждевременного родоразрешения, растущим числом

одноплодных преждевременных родов, при которых роды либо индуцируются, либо ребенок рождается с помощью кесарева сечения [3]. Большое влияние на преждевременные роды также имеют сопутствующие заболевания матерей (гестационный диабет, гипертония и ожирение) и отсутствие качественного перинатального ухода, необходимого для поддержания беременности до полного срока.

С учетом сроков беременности выделяют очень ранние преждевременные роды (22–27 недель), ранние преждевременные роды (28–30 недель), преждевременные роды (31–33 недели) и поздние преждевременные роды (34–36 недель) [4]. Степень недоношенности также определяется с учетом массы тела новорожденных: с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — до 1000 г; с очень низкой массой тела (ОНМТ) — от 1001

до 1500 г; с низкой массой тела (НМТ) — от 1501 до 2500 г [4]. Современная медицина добилась огромного клинического и технического прогресса, который позволил беспрецедентно увеличить показатели выживаемости глубоко недоношенных детей. В настоящее время порог жизнеспособности зависит от физиологического развития легких, которое происходит примерно на 22–24 неделях гестационного развития [5]. К сожалению, младенцы с самым низким порогом по-прежнему имеют неабсолютные показатели выживаемости, а те немногие, кто выживает, могут иметь тяжелые заболевания и инвалидность.

В настоящее время в России выживаемость детей, рожденных с массой тела меньше 1000 г, составляет 85%, а в перинатальных центрах достигает 90% [1]. Существует мнение, что этому способствовали экспериментальные методы лечения без проведения одобренных этически клинических исследований или без получения информированного согласия родителей или законных представителей. Но если бы недоношенные выживали всегда и интенсивная терапия, которую они получают, не имела бы физических, ментальных и когнитивных нежелательных эффектов или осложнений, то развитие медицины в этой области было бы невозможным. Однако существует множество краткосрочных и долгосрочных вопросов, которые следует учитывать до начала интенсивной терапии новорожденных с ЭНМТ и НМТ или перед ее отменой.

Хотя показатели смертности по гестационному возрасту резко улучшились за последние несколько десятилетий, младенцы, рожденные недоношенными, являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, в том числе респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, апноэ, некротизирующий энтероколит, открытый артериальный проток и анемия недоношенных [6]. Недостаточно зрелая иммунная система для защиты от бактерий, вирусов и других патогенов повышает риск возникновения пневмонии, сепсиса, менингита и инфекций мочевыводящих путей [7].

Исходя из этого, врачи-неонатологи видят проведение интенсивной терапии как необходимое условие выживания новорожденных с ЭНМТ и НМТ с гестационным возрастом менее 29 недель. Но только лишь потому, что такие новорожденные могут выжить, врач не может гарантировать полное выздоровление данной группы пациентов. Инициирование и прекращение интенсивной терапии новорожденных должны обсуждать не только врачи-неонатологи, но и другие стороны, такие как родители или законные представители, врачи-реабилитологи, другие педиатры, а также возможно участие представителей общества.

При этом растет беспокойство, связанное с моральными и этическими последствиями сложной и технологичной помощи, оказываемой детям с ЭНМТ в отделениях интенсивной терапии новорожденных в развитых странах [5, 7]. Медсестры, ухаживающие за тяжелооболеченными младенцами, ежедневно находятся у постели больного, выхаживают младенцев, у которых развиваются тяжелые осложнения, требующие сложного и часто болезненного лечения. Они вынуждены контактировать с семьями, которые часто эмоционально расстроены и подавлены из-за состояния новорожденного, а также ежедневно сталкиваются с этическими и моральными проблемами при уходе за недоношенными с ЭНМТ и НМТ [3]. Несмотря на это, ежедневно «живому опыту» восприятия медсестрами своих столкновений с различными моральными и

этическими дилеммами уделяется минимальное внимание и описывается в малом количестве статей [5, 7].

Медсестры, участвующие в исследовании *Webb S.*, открыто обсуждали свой опыт решения моральных и этических проблем, с которыми они столкнулись. Они сообщили, что у них часто возникали проблемы с собственным чувством морали, особенно когда они неосознанно пытались защитить новорожденных от боли и ненужного дискомфорта. Несмотря на моральные и этические проблемы, медсестры оставались преданными делу. Результаты показывают, что участники боролись с этическими принципами, такими, как благодеяние, непричинение вреда, социальная справедливость и автономия родителей. Возможно, самой сложной проблемой, с которой столкнулись медсестры отделения интенсивной терапии, было принятие решений родителями недоношенных. Некоторые участники заявили, что семьи не всегда должным образом были информированы врачами-неонатологами об очень плохом прогнозе исходов терапии недоношенных и надежде на «чудо», когда оно было неосуществимо. По мнению одной медсестры, родителей просили принимать решения, на которые они просто не способны. Особенно сложно родителям принимать решение из-за таких факторов, как неспособность предвидеть долгосрочный прогноз и исходы, молодой возраст и минимальный опыт со смертью, всегда надеясь на «чудо» и находясь в стрессе во время госпитализации ребенка.

Одной из важных проблем являются отдаленные результаты лечения, влияющие на качество жизни пациента, например, могут ли глубоко недоношенные дети окончить начальную школу и смогут ли они позаботиться о себе в будущем. В отличие от большинства врачей-неонатологов и медсестер, большая часть населения считает эти вопросы центральными при обсуждении вопроса о необходимости проведении интенсивной терапии недоношенным новорожденным [8]. Чаще всего это связано с необходимостью пожизненной поддержки со стороны родителей или общества. Родители также должны учитывать, как дети с возможными когнитивными или физическими нарушениями могут повлиять на семейную жизнь и других детей.

Некоторые представители здравоохранения считают себя лучшим вариантом для защиты и принятия решений от имени недоношенного новорожденного [8]. Безусловно, взаимоотношения между врачом-неонатологом и новорожденным является патернализмом (модель взаимоотношений между врачом и пациентом, при которой пациент полностью полагается на квалификацию и опыт лечащего врача). Но чистый ли это патернализм? Имеет ли врач научный интерес при принятии решения в конфликтующих вопросах? Именно поэтому, безусловно, врачи-неонатологи и медсестры должны способствовать совместному с родителями или законными представителями принятию решений о проведении интенсивной терапии.

Результаты современного исследования *Fauchère, et al.* предполагают, что принятие патерналистского отношения может означать, что врачи-неонатологи рассказывают родителям не все о состоянии недоношенного новорожденного, так как они не хотят их беспокоить; однако существует риск того, что это делается с целью исключения родителей из участия в принятии решений.

Но что врачи сказали бы родителям? Скажут ли они им о различных рисках ухудшений состояния здоровья [9]?

Будут ли они сообщать о риске аутизма из-за длительного лечения в кувезе [10]? А как бы они представили такую информацию? Будут ли они преувеличивать ожидаемый благоприятный исход [11]? Fauchère, et al. отмечают, что врачи, принимавшие участие в их исследовании, могли иметь свои собственные личностные ценности. Они также заявляют, что культурные ценности могли влиять на отношение к пациентам, и указывают на разные результаты в немецко- и франкоязычных регионах, которые участвовали в исследовании. Различия могли повлиять на то, была ли интенсивная терапия инициирована, приостановлена или прекращена. Подобные различия также были отмечены и в других исследованиях [6, 11, 12].

В исследовании обсуждается вопрос о том, стоит ли лечить недоношенных с ЭНМТ наравне с другими новорожденными и детьми старшего возраста. Значительно больше врачей (82%), чем медсестер (57%), заявили, что должны применяться одни и те же этические принципы. Однако ответы на данный вопрос не могут быть однозначны, так как мы не знаем, как именно респонденты поняли вопрос. Если мы принимаем принцип, согласно которому равные случаи следует рассматривать в равной степени и эта потребность должна определять наши действия, легко согласиться с тем, что с недоношенными с ЭНМТ и НМТ следует обращаться так же, как с другими детьми. Возраст сам по себе не имеет значения для расстановки приоритетов.

Необходимо учитывать, какая будет переносимость определенной терапии у разных пациентов одного возраста с одинаковым диагнозом. У пациента А результат лечения может быть гораздо лучше, чем у пациента Б, который очень слаб, имеет несколько сопутствующих заболеваний и, вероятно, не переживет потенциального хирургического вмешательства. В этом случае, если врач оценивает, что хирургическое вмешательство может навредить пациенту Б больше, чем это принесло бы ему пользу, мы не должны проводить процедуру. Именно поэтому равные случаи не всегда действительно равны из-за сопутствующих медицинских различий, а значит и равное обращение не может всегда обеспечиваться.

Если мы применим это рассуждение к интенсивной терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и НМТ и сравним с терапией, которую получают новорожденные или дети, мы отметим значительные различия между ними. Если прогноз очень пессимистичный в отношении выживания и качества жизни недоношенных, врачи могут быть мотивированы к отказу от поддерживающей жизнь терапии.

Исследование Fauchère, et al. продемонстрировало, что медсестры были менее склонны, чем врачи-неонатологи, к применению лечения, которое было слишком агрессивным, возможно, потому что они чувствовали, что это не в интересах пациента. В исследовании отмечается, что родители или законные представители должны участвовать в принятии решений, несмотря на то, что врачи и медсестры могут иметь разные с ними взгляды на ход терапии. Интересы родителей охватывают всю семью и выходят за рамки интенсивной терапии, которую получает их недоношенный новорожденный.

Врачи могут пренебрегать использованием семейно-ориентированного подхода в данных вопросах. Однако обсуждение идей, надежд и предпочтений семьи, перед тем как информировать родителей о том, с чем их ребенок может столкнуться в будущем, является важным шагом в процессе общего принятия решений. Семейная забота является важным условием для предоставления адекватной информации и искреннего совместного участия в принятии решений. Врачи и медсестры, работающие в реанимации, должны следовать моделям, ориентированным на семью, когда они информируют родителей или законных представителей о возможных результатах терапии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и НМТ. Принятие совместных решений на основе фактов должно осуществляться без влияния патернализма и личных ценностей врачей-неонатологов. Обеспечение того, чтобы семьи и законные представители были хорошо информированы и представлены к информации честным, но понятным образом, имеет важное значение для обеспечения принятия совместных решений.

Литература

1. Низамова Э. Р. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи недоношенным детям [диссертация]. М.: 2020.
2. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 13.09.2019) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2012 № 23490) Режим доступа: [Электронный ресурс] СПС «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/.
3. Webb MS, Passmore D, Cline G, Maguire D. Ethical issues related to caring for low birth weight infants. *Nursing Ethics*. 2014; 21(6): 731–741. PubMed PMID: 24464951.
4. Письмо Минздрава России от 17.12.2013 N 15-4/10/2-9480 О направлении клинических рекомендаций Преждевременные роды (вместе с Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)... , утв. Росийским обществом акушеров-гинекологов) Режим доступа: СПС «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320458/.
5. Pignotti MS and Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008; 121(1): 193–198. PubMed PMID: 18166538.
6. Lynøe N, Helgesson G, Juth N. What are the medical indications for providing extremely premature infants with intensive care? *Acta Paediatr*. 2018;107(2):196–197. PubMed PMID: 29232013.
7. Cuttini M, Casotto V, Orzalesi M, et al.; EURONIC Study Group. Ethical issues in neonatal intensive care and physicians' practices: a European perspective. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 42–46. PubMed PMID: 16801166.
8. Fauchère JC, Klein S, Hendriks M, Baumann-Hözl R, Berger T, Bucher HU. Swiss neonatal caregivers express diverging views on parental involvement in shared decision-making for extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2021. PubMed PMID: 33657661. <https://doi.org/10.1111/apa.15828>
9. Lagercrantz H. The hard problem. *Acta Paediatr*. 2008;97:142–143. PubMed PMID: 18254901.
10. Lagercrantz H. Are extremely preterm born children with autism the victims of too much isolation in the incubator? *Acta Paediatr*. 2017;106:1246–1247. PubMed PMID: 28414876.
11. Lynøe N, Helgesson G, Juth N. Value-impregnated factual claims may undermine medical decision-making. *Clin Ethics*. 2018;13(3):151–158. PubMed PMID: 30166945.
12. Marlow N. Interpreting regional differences in neonatal outcomes for extremely preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014;103:4–5. PubMed PMID: 24354571.

References

1. Nizamova E. R. Scientific justification for improving the organization of medical care for premature children [dissertation]. Moscow: 2020. Russian.
2. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2011 No. 1687n (amended on September 13, 2019) "About medical criteria for birth, the form of a birth document and the procedure for its issuance" (Registered in the Ministry of Justice of Russia, 2012 No. 23490) Available from SPS "Consultant Plus". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/. Russian.
3. Webb MS, Passmore D, Cline G, Maguire D. Ethical issues related to caring for low birth weight infants. *Nursing Ethics*. 2014; 21(6): 731–741. PubMed PMID: 24464951.
4. Letter of the Ministry of Health of Russia No.15-4/10/2-9480 "On the direction of clinical recommendations Premature birth (together with Clinical recommendations (treatment protocol) ..., approved by the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists) Available from SPS "Consultant Plus". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320458/. Russian.
5. Pignotti MS and Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008; 121(1): 193–198. PubMed PMID: 18166538.
6. Lynøe N, Helgesson G, Juth N. What are the medical indications for providing extremely premature infants with intensive care? *Acta Paediatr*. 2018;107(2):196–197. PubMed PMID: 29232013.
7. Cuttini M, Casotto V, Orzalesi M, et al.; EURONIC Study Group. Ethical issues in neonatal intensive care and physicians' practices: a European perspective. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 42–46. PubMed PMID: 16801166.
8. Fauchère JC, Klein S, Hendriks M, Baumann-Hölzle R, Berger T, Bucher HU. Swiss neonatal caregivers express diverging views on parental involvement in shared decision-making for extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2021. PubMed PMID: 33657661. <https://doi.org/10.1111/apa.15828>
9. Lagercrantz H. The hard problem. *Acta Paediatr*. 2008;97:142–143. PubMed PMID: 18254901.
10. Lagercrantz H. Are extremely preterm born children with autism the victims of too much isolation in the incubator? *Acta Paediatr*. 2017;106:1246–1247. PubMed PMID: 28414876.
11. Lynøe N, Helgesson G, Juth N. Value-impregnated factual claims may undermine medical decision-making. *Clin Ethics*. 2018;13(3):151–158. PubMed PMID: 30166945.
12. Marlow N. Interpreting regional differences in neonatal outcomes for extremely preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014;103:4–5. PubMed PMID: 24354571.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

А. С. Казаков, С. К. Зырянов ✉

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Деменция поднимает много этических проблем, связанных со стадиями прогрессирования деменции, таких, как появление доклинических и бессимптомных, но подверженных риску развития деменции категорий пациентов, что ставит перед лечащими врачами этические вопросы о профилактических мерах, раскрытии рисков и защите от стигматизации и дискриминации. Несмотря на усилия по профилактике деменции, также приходится решать этические проблемы, связанные с изучением способов облегчения симптоматики клинической деменции, с необходимостью дополнительной защиты пациентов с деменцией при назначении фармакотерапии. Одним из возможных способов решения данных проблем должно быть использование комплексного подхода к проведению клинических исследований и анализу этических, правовых и социальных последствий деменции, для чего необходимо включать сбор данных, связанных с этикой, в дизайн самого исследования деменции.

Ключевые слова: деменция, этика, фармакотерапия, клинические исследования

Вклад авторов: С. К. Зырянов — разработка дизайна статьи, научное консультирование, литературное консультирование; А. С. Казаков — обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, написание текста статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Зырянов Сергей Кенсаринвич
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; zyryanov_sk@rudn.university

Статья поступила: 17.04.2023 **Статья принята к печати:** 20.05.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.009

ETHICAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL TRIALS IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Kazakov AS, Zyryanov SK ✉

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Dementia raises many ethical issues associated with stages of dementia such as the appearance of preclinical and asymptomatic patients who are, however, at risk of dementia. Thus, physicians come across ethical issues about preventive measures, disclosure of risks and protection from stigmatization and discrimination. Despite efforts to prevent dementia, it is also necessary to solve ethical issues related to the study of ways to alleviate the symptoms of clinical dementia, with the need for additional protection of patients with dementia when prescribing pharmacotherapy. One of the possible ways to solve these issues should be to use an integrated approach to conducting clinical trials and analyzing the ethical, legal and social consequences of dementia, for which it is necessary to include the collection of ethics-related data in the design of the dementia study itself.

Keywords: dementia, ethics, pharmacotherapy, clinical trials

Author contribution: Zyryanov SK — article designing, scientific counselling, literature counselling; Kazakov AS — review of article-related publications, writing an abstract, writing an article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey K. Zyryanov
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Received: 17.04.2023 **Accepted:** 20.05.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.009

Деменция, снижая способность человека самостоятельно принимать решения, поднимает этические проблемы, которые различаются по мере прогрессирования заболевания от статуса риска ранней деменции, основанного на биомаркерах, до ранних клинических симптомов и более тяжелых стадий.

Открытие биомаркеров, связанных с патофизиологией болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, привело к трансформации выявления и диагностики этих заболеваний. Это, в свою очередь, привело к тому, что начинают изменяться контуры этических проблем, с которыми сталкиваются как специалисты здравоохранения, так и пациенты. Для болезни Альцгеймера, наиболее распространенной причины деменции, существующие научные данные подтверждают, что патофизиологический процесс начинается задолго до того, как человек становится пациентом с наблюдаемыми признаками и симптомами деменции [1]. В ходе другого исследования также

выделяется категория пациентов с «бессимптомным риском развития болезни Альцгеймера», и подтверждается роль биомаркеров в определении этой стадии [2]. Таким образом, выявление биомаркеров на основе исследования генетических данных или спинномозговой жидкости уже на доклинической и бессимптомной стадии заболевания поднимает ряд сложных этических проблем, связанных с фармакотерапией лиц с деменцией.

Во-первых, каковы этические последствия смещения фокуса медицинских исследований с изучения подходов фармакотерапии у пациентов с симптоматической болезнью Альцгеймера на изучение подходов фармакотерапии, в том числе и профилактической, у клинически бессимптомных пациентов с риском, основанным на биомаркерах? Во-вторых, как можно защитить пациентов с высоким риском развития деменции от стигматизации и дискриминации, которые сопровождают большинство форм необратимого снижения когнитивных способностей? Третья этическая проблема, возникающая на данном

этапе, заключается в том, что если эффективные методы лечения болезни Альцгеймера и других деменций остаются недостижимыми, то какова клиническая и социальная польза от знания своего статуса риска?

В последнее десятилетие было проведено несколько крупных клинических исследований по «вторичной профилактике» болезни Альцгеймера и других деменций, а также направленных на предотвращение снижения когнитивных способностей у лиц, у которых уже начали проявляться признаки процесса заболевания деменцией [3–5]. Проведение этих клинических исследований было вызвано тем фактом, что другие клинические исследования, в которых исследовались подходы к фармакотерапии у пациентов с симптоматическими формами деменции — например, фармакологические вещества, нацеленные на бета-амилоид, — не смогли повлиять на замедление прогрессирования деменции. Полученные отрицательные результаты проведенных исследований и побудили к проведению новых исследований, но уже с участием пациентов, у которых еще не проявляются заметные симптомы потери памяти, но у которых есть факторы риска, основанные на биомаркерах. Цель данных клинических исследований заключается в том, что начало фармакотерапии до нейродегенерации может оказаться более эффективным, чем фармакотерапия пациентов, у которых уже произошла гибель части нейронов.

Клинические исследования, направленные на профилактику развития и прогрессирования деменции, поднимают три этические проблемы. Первая, и, возможно, самая важная, заключается в том, что в некоторых клинических исследованиях участники узнают свой статус риска развития деменции, поскольку наличие подобного риска является условием включения в подобные исследования [4]. Эта этическая проблема означает, что в исследованиях, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, необходимо тщательно разрабатывать алгоритмы и процедуры для минимизации вреда, который может сопровождать раскрытие информации о рисках развития деменции. Во-вторых, некоторая доля участников клинических исследований, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, возможно, никогда бы не перешла от положительного статуса по биомаркерам, который дает им право на включение в исследование, к клиническим симптомам. В результате риск, клинических исследований для этой подгруппы лиц с положительными биомаркерами, которые никогда бы не прогрессировали до клинической деменции, должен быть включен в общее соотношение риска и пользы проводимого исследования. В-третьих, клинические исследования, направленные на профилактику развития и прогрессирования деменции, с одной стороны, имеют этическое преимущество в том, что в них участвуют люди с достаточными когнитивными способностями, чтобы взвесить риски и пользу. [4]. С другой стороны, это означает, что на участника клинического исследования полностью перекладывается самостоятельное решение сложных этических вопросов, возникающих в ходе подобных исследований — раскрытие статуса биомаркера, оценка пользы и вреда профилактической фармакотерапии и т. д.

Во время, как вопросы об этике риска сосредоточены на возможности развития деменции у когнитивно нормальных или слабо симптоматичных пациентов, у некоторой части этих пациентов развивается деменция, которая приводит к значительным когнитивным нарушениям. Это прогрессирование когнитивных нарушений поднимает

целый пласт других этических проблем, связанных с тем, как сбалансировать возможную пользу фармакотерапии, направленную на уменьшение симптомов деменции, с защитой данной группы пациентов от возможных рисков, связанных с их повышенной уязвимостью.

С 1950-х гг. множество национальных и международных кодексов, таких, как Хельсинкская декларация, устанавливают руководящие принципы регулирования проведения клинических исследований, включая их независимую проверку, соотношение риска и пользы для потенциальных участников, чтобы уязвимые группы населения не были объектом рискованных исследований [6]. Но и тут возникает несколько этических вопросов. Во-первых, если предположить, что уважение к личности подразумевает предоставление людям возможности принимать свои собственные решения об участии в клинических исследованиях, то как определять и оценивать способность и компетентность принятия решения об участии в исследованиях у лиц с деменцией? Во-вторых, если пациент с деменцией считается некомпетентным давать согласие на участие в исследовании, то насколько законный представитель имеет с этической точки зрения право дать согласие за него и на какой тип исследования? Эти вопросы по-прежнему остаются важными и в настоящее время, поскольку даже в условиях увеличения количества исследований, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, также продолжают различными клиническими исследования с включением лиц с клинически выраженной деменцией, чьи когнитивные нарушения вызывают сложные этические проблемы о получении согласия на участие.

Чтобы врач мог решить, какие пациенты с деменцией могут дать согласие на проведение медицинских манипуляций или на участие в клиническом исследовании, он должен оценить способности человека принимать решения, такие как понимание (способность осмысливать соответствующую информацию), оценка ситуации (способность применять эту информацию к своей собственной ситуации), рассуждение (способность сравнивать предлагаемые варианты и делать выводы о потенциальных последствиях выбора) и озвучивание выбора (способность сообщать о принятом решении) [7]. Оценивая эти четыре способности, врач делает заключение о том, способен ли человек принять соответствующее решение о дальнейшем лечении или об участии в клиническом исследовании [8].

Исследования способности пациентов с деменцией самостоятельно принимать решения показывают, что вероятность того, что их оценят как способных к принятию самостоятельных решений, зависит не только от общей тяжести когнитивных нарушений пациента, но и от рисков предполагаемой фармакотерапии или клинического исследования: чем больше рисков несет медикаментозное вмешательство и чем тяжелее проявления деменции у пациента, тем больше вероятность того, что пациент будет признан неспособным к принятию решений [8, 9].

Тем не менее, некоторые исследования показывают, что при многих неврологических и психиатрических заболеваниях наличие соответствующего диагноза автоматически не делает человека недееспособным [9, 10], в том числе и диагностирование болезни Альцгеймера или другой деменции не должно быть воспринято как определяющий фактор недееспособности человека. Среди пациентов с очень легкой формой болезни Альцгеймера, более половины способны дать осознанное

согласие на проведение медицинских манипуляций, а вот среди пациентов с умеренной формой болезни Альцгеймера большинство (но не все) уже не способны дать подобное согласие [8, 11]. Эти и другие исследования демонстрируют, что диагноз болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени не может быть использован в качестве автоматического суждения о неспособности к принятию осознанного самостоятельного решения пациента о предлагаемой фармакотерапии или о принятии участия в клиническом исследовании [12, 13].

Таким образом, исследования способности пациентов с деменцией принимать решения о лечении приводят к трем ключевым выводам с соответствующими этическими последствиями. Во-первых, пациентов с легкой и ранней умеренной стадией болезни Альцгеймера не следует считать некомпетентными в принятии решений о клиническом лечении, так как часть пациентов, в частности с более высокой степенью понимания своего состояния и легкой стадией деменции, компетентна принимать решения о лечении. Во-вторых, в какой-то момент

компетентность в принятии решений явно утрачивается, указывая на важность ранней диагностики и раскрытия диагностических данных, чтобы пациенты могли заранее сообщить о своих предпочтениях в лечении. В-третьих, пациенты хотят участвовать в принятии решений о лечении в той мере, в какой позволяют их способности, указывая на важность вовлечения этих пациентов, даже если это не позволяет им принимать окончательное решение о лечении. Одним из возможных перспективных направлений для решения различных этических проблем, возникающих в ходе медикаментозного лечения пациентов с деменцией, является применение интегративного подхода к проведению клинических исследований и анализу этических, правовых и социальных последствий деменции, для чего необходимо включать сбор данных, связанных с этикой, в дизайн самого исследования деменции. Такого рода интеграция может помочь решению многих этических проблем, в том числе сбалансировать потенциальные преимущества раннего вмешательства с потенциальным вредом стигматизации и дискриминации.

Литература

1. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
2. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014; 13: 614–629.
3. Peter KR, Lynn Beattie B, Feldman HH and Illes J. A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. *Progress in Neurobiology*. 2013; 110: 114–123.
4. Sperling RA, Karlawish J and Johnson KA. Preclinical Alzheimer's disease — the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9: 54–58.
5. Sperling RA, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Science Translational Medicine*. 2014; 6: 228fs13.
6. Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701–2711.
7. Appelbaum PS and Roth LH. Competency to consent to research: a psychiatric overview. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39: 951–958.
8. Karlawish JHT, Casarett DJ and James BD. Alzheimer's disease patients' and caregivers' capacity, competency, and reasons to enroll in an early-phase Alzheimer's disease clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50: 2019–2024.
9. Kim SYH. Improving medical decisions for incapacitated persons: does focusing on 'accurate predictions' lead to an inaccurate picture? *Journal of Medicine and Philosophy*. 2014; 39: 187–195.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011 May; 7(3): 270–279.
11. Gaster B, et al. Advance directives for dementia: meeting a unique challenge. *JAMA*. 2017; 318(22): 2175–6.
12. Cantor NL. On avoiding deep dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 15–24.
13. Dresser R. Advance directives and discrimination against people with dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 26–7.

References

1. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
2. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014; 13: 614–629.
3. Peter KR, Lynn Beattie B, Feldman HH and Illes J. A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. *Progress in Neurobiology*. 2013; 110: 114–123.
4. Sperling RA, Karlawish J and Johnson KA. Preclinical Alzheimer's disease — the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9: 54–58.
5. Sperling RA, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Science Translational Medicine*. 2014; 6: 228fs13.
6. Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701–2711.
7. Appelbaum PS and Roth LH. Competency to consent to research: a psychiatric overview. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39: 951–958.
8. Karlawish JHT, Casarett DJ and James BD. Alzheimer's disease patients' and caregivers' capacity, competency, and reasons to enroll in an early-phase Alzheimer's disease clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50: 2019–2024.
9. Kim SYH. Improving medical decisions for incapacitated persons: does focusing on 'accurate predictions' lead to an inaccurate picture? *Journal of Medicine and Philosophy*. 2014; 39: 187–195.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011 May; 7(3): 270–279.
11. Gaster B, et al. Advance directives for dementia: meeting a unique challenge. *JAMA*. 2017; 318(22): 2175–6.
12. Cantor NL. On avoiding deep dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 15–24.
13. Dresser R. Advance directives and discrimination against people with dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 26–7.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ

А. С. Колбин^{1,2} ✉, Л. И. Емельянова¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Исторически сложилось так, что вместо проведения хорошо спланированных исследований в детской популяции, в монографиях к лекарствам пишут, что безопасность и эффективность у детей не оценивали. Среди основных препятствий к изучению лекарств у детей вопросы этики занимают особое место, так как они возникают почти на всех этапах — от клинических исследований до экстраполяции. В статье авторы представляют историю клинических исследований в педиатрии и неонатологии, эволюцию взгляда на вовлечение детей в испытания лекарственных средств, конкретные этические проблемы участия детей в клинических исследованиях, а также законодательные инициативы и другие предпринятые согласованные меры и к чему они привели. Отдельно обсуждаются этические вопросы микродозирования в педиатрии, подходы, применяющиеся для определения первой педиатрической дозы, проблемы приемлемости и пути их решения, основные принципы разработки лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Подробно рассматривается проведение испытаний в наиболее уязвимых педиатрических группах — новорожденных и недоношенных. Представлены вероятные причины неудач в ходе проведения клинических исследований у детей с приведением конкретных примеров.

Ключевые слова: дети, этика, клинические исследования, лекарственные средства**Вклад авторов:** Л. И. Емельянова — обзор литературы, написание статьи; А. С. Колбин — редактирование статьи.✉ **Для корреспонденции:** Алексей Сергеевич Колбин
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; alex.kolbin@mail.ru**Статья поступила:** 29.05.2023 **Статья принята к печати:** 21.06.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.016

ETHICAL ISSUES IN PEDIATRIC CLINICAL TRIALS

Kolbin AS^{1,2} ✉, Emelianova LI¹¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Historically, instead of conducting well-designed research studies in the pediatric population, drug monographs indicate that safety and efficacy in children have not been evaluated. Among the main challenges in clinical trials for children, ethical issues occupy a special place, as they arise at almost all stages — from clinical trials to extrapolation. In the article, the authors present the history of clinical research in pediatrics and neonatology, how the view of involving children in clinical trials has changed, the specific ethical problems of children's participation in clinical trials, legislative initiatives and other agreed measures taken and what they have led to. The ethical issues of microdosing in pediatrics, methods for the first-in-pediatric dose selection, issues of acceptability and drug development for the treatment of rare diseases are discussed separately. Conducting trials in the most vulnerable pediatric groups — newborns and premature newborns — is presented in detail. The potential reasons for trial failures in children are presented with specific examples.

Keywords: children, ethics, clinical trials, drugs**Author contribution:** Emelianova LI — literature review, writing an article; Kolbin AS — article editing.✉ **Correspondence should be addressed:** Alexey S. Kolbin
ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia; alex.kolbin@mail.ru**Received:** 29.05.2023 **Accepted:** 21.06.2023 **Published online:** 30.06.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.016

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исторически сложилось так, что многие лекарства, широко применяемые в детской практике, должным образом не изучены в педиатрической популяции. Данные лекарственные средства (ЛС) часто не содержат полной информации о безопасности, эффективности и дозировках у детей, а, следовательно, последствия их назначения не известны в полной мере. Как правило, педиатры хорошо осведомлены об отсутствии информации о применении у детей в инструкциях ко многим ЛС. Этические, юридические, экономические и другие соображения в данном случае могут привести к отказу от потенциально важного медикаментозного лечения у детей этими ЛС. Другой вариант, доступный для врача, состоит в том, чтобы прибегнуть к применению данных лекарств, что будет являться использованием ЛС из категории unlicensed (не зарегистрированные в педиатрии) или off-label (не по

прямому назначению) [1]. Как сказано выше, одной из причин ограниченного изучения ЛС являются этические аспекты.

Необходимо отметить, что вопросы этики возникают почти на всех этапах изучения лекарств у детей — от клинических исследований (КИ), в том числе поисковых (исследования микродозы, испытания одной дозы в субтерапевтических дозах или в предполагаемом терапевтическом диапазоне, исследования множества доз) до экстраполяции.

История клинических исследований лекарственных средств у детей

В начале 1960-х гг. в мире произошли существенные изменения в регулировании ЛС, причиной которых стала талидомидовая трагедия [2, 3]. Следствием стало принятие поправок Кефаувера-Харриса (Kefauver-Harris amendments)

к Закону о пищевых продуктах и лекарствах в США в 1962 г., а также создание национальных систем спонтанных сообщений о неблагоприятных явлениях. Положительный эффект введения данной системы отчетности состоит в дополнительном контроле безопасности ЛС. Однако изменения, призванные обеспечить более безопасную лекарственную терапию для детей, имели и противоположный эффект [4]. Так, поправки Кефаувера–Харриса гласили, что для получения одобрения для выхода на фармацевтический рынок ЛС должно не только быть безопасным, но и иметь существенные преимущества перед другими лекарствами, доказательства чего должны быть предоставлены на рассмотрение в Управление по санитарному надзору за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA). Это непреднамеренное следствие закона, принятого из лучших побуждений, наиболее хорошо описал один из родоначальников детской фармакологии Н. Shirkey в 1968 г. Он использовал термин «терапевтические сироты» для описания сложившейся ситуации, когда большинство лекарств, имеющихся на рынке, не имеют маркировки для использования у детей, несмотря на тот факт, что данные лекарства широко используют у детей, в том числе в качестве терапии первой линии [5].

В целом, до 1997 г. проводили очень мало исследований по разработке лекарств в педиатрии. Таким образом, в течение десятилетий не было информации о правильном дозировании, а также данных о безопасности или эффективности, которыми можно было бы руководствоваться при назначении большинства терапевтических средств для детей. Серьезные последствия назначения ЛС не по прямому назначению у детей, а также постепенное принятие обществом детей в качестве участников клинических исследований проложили путь для законодательных инициатив в Соединенных Штатах и Европе [6]. Так, в Соединенных Штатах был принят Акт модернизации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration Modernisation Act), согласно которому производитель или держатель регистрационного удостоверения может получить дополнительные шесть месяцев эксклюзивной продажи своего продукта, если он получает официальный запрос от FDA на проведение исследований по применению у детей [7]. С клинической и научной точки зрения преимущества этого акта включают в себя обеспечение системного механизма для проведения педиатрических исследований новых лекарств, установление эффективности, безопасности и фармакокинетических основ для применения и дозирования у детей (от недоношенных детей до подростков), а также стимул к поиску лучших путей для проведения таких исследований.

Помимо этого, для преодоления недостатка на рынке лекарств, одобренных к применению у детей, за последние 20 лет были предприняты согласованные усилия, включая развитие национальных и международных исследовательских сетей для проведения исследований по применению у детей, а также изменения в процессе одобрения лекарств регулирующими органами. Предпринятые меры не только помогли расширить знания об уже утвержденных лекарствах, но также обязали компании-производителей включать детей в клинические исследования лекарств, которые могут в будущем применяться в педиатрии. Примерами могут служить Закон о наилучших лекарственных средствах для детей (the Best

Pharmaceuticals for Children Act, BPCA), принятый в 2002 г., и принятый вслед за ним Закон о равноправии в сфере педиатрических исследований (the Pediatric Research Equity Act, PREA) в 2003 г. Как BPCA, так и PREA были обновлены в 2007 г. в соответствии с Законом о внесении изменений FDA (FDA Amendments Act), а в 2012 г. стали неотъемлемой частью Акта о безопасности и инновациях FDA (FDA Safety and Innovation Act). Европейский эквивалент данного акта — Положение о лекарственных средствах для использования в педиатрии (Regulation on Medicines for Paediatric Use). Регулирующие органы по обе стороны Атлантики имеют возможность требовать от компаний, подающих заявки на новые лекарства, предоставлять подробный план исследования (Pediatric Study Plan в США, Paediatric Investigation Plan в Европе) для лекарств, которые могут быть использованы у детей [8]. Впоследствии более 1200 педиатрических испытаний были представлены в FDA, причем большинство из этих исследований были представлены с 2007 г. Закон о лечении XXI в. (The 21st Century Cures Act), принятый в США в декабре 2016 г., призван помочь ускорить разработку новых медицинских продуктов и содержит ряд положений, расширяющих способность модернизировать планы клинических испытаний и оценку клинических результатов, что облегчает процесс утверждения лекарств [7]. Последний Закон о реавторизации FDA 2017 г. расширяет программы Закона о наилучших лекарственных средствах для детей по проведению исследований незапатентованных лекарств для педиатрических показаний до 2022 г. [9]. С одной стороны, данные изменения создают проблемы для производителей лекарственных средств, так как исторически в большинстве случаев включение детей в клинические исследования не являлось частью планирования разработки лекарств и было трудно осуществимым по ряду причин, среди которых этические вопросы, а также вопросы, связанные с приемлемостью, редкостью, стандартизацией, конечными точками, безопасностью, дозировкой и осуществимостью. С другой стороны, за последние десятилетия в процесс разработки лекарственных средств были введены инновационные разработки, такие, как новый дизайн клинических испытаний, фармакология *in silico* (фармакометрическое моделирование) и метод микродозирования. Принятие этих законов значительно ускорило интенсивное развитие в сфере разработки неонатальных и педиатрических ЛС. После 1997 г. количество проведенных клинических исследований у детей выросло в более чем 5 раз; на конец 2022 г. было проведено порядка 29 000 клинических исследований в педиатрии и неонатологии [10, 11]. В период с февраля 1998 по май 2023 г. FDA одобрило 1049 изменений в маркировке лекарств, назначаемых детям, что означает добавление новой информации о безопасности, эффективности или дозировке для уже применяющихся ЛС, а также одобрение новых ЛС для использования у детей [12]. В то же время, на 2021 год сохранялся пробел в рекомендациях по дозированию для детей на фоне 9-летнего лага в педиатрических инструкциях после утверждения взрослых инструкций [13].

Микродозирование в педиатрии — поисковые клинические исследования

Разработанное Международным советом по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека

(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH, M3), руководство определяет микродозирование как испытание, впервые проводимое на человеке (first-in-human), воздействие лекарственного средства, в котором меньше, чем в исследованиях фазы I (то есть меньше, чем максимальная переносимая доза), не имеет цели оказания терапевтического эффекта и не предназначено для оценки переносимости [14]. Был также предложен термин «поисковые клинические исследования». Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и FDA определяют микродозу как 1/100 от минимальной прогнозируемой терапевтической дозы, полученной экстраполяцией с доклинической фазы исследований на животных, или как 1/100 от дозы, не оказывающей явного нежелательного действия у животных, или как дозу, не превышающую 100 мкг исследуемого лекарственного средства (или 30 нмоль для биологических), в зависимости от того, какая доза является наименьшей. При воздействии таких низких доз не ожидается каких-либо терапевтических, токсических или радиотоксичных (при маркировке радиоизотопами) эффектов. Несмотря на то, что микродозы не оказывают серьезного влияния и не вызывают каких-либо последствий в организме, с помощью целевых подходов и чувствительных аналитических методов могут быть обнаружены различные фармакологические эффекты, оказываемые микродозами. Данный вид исследований, помимо поисковых клинических исследований, некоторые авторы называют также фазой 0 [15]. Основные барьеры на пути применения исследований по микродозированию («поисковых исследований» или подходов фазы 0) в уязвимых группах населения, в частности у детей, носят этический характер и связаны с безопасностью. Тремя основными проблемами безопасности являются воздействие лекарственного средства, бремя процедур и облучение. Воздействие лекарственного средства в исследованиях микродозирования считают субтерапевтическим и, следовательно, оно идентифицируется как не более чем минимальный риск, что представляет собой значительное преимущество перед исследованиями с терапевтическими дозами в уязвимых группах населения. Бремя процедур в педиатрической популяции в основном связано с количеством образцов крови. Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ограничить объемы забора крови — не более 3% от общего объема крови в течение месяца и не более 1% от общего объема крови в течение 24-часового периода. В качестве примера можно рассмотреть проблему бремени процедур у новорожденного весом 3 кг. 1% от общего объема крови у него будет равняться 2,4 мл (1/100 от 240 мл). Такое количество крови может быть забрано у данного пациента в течение 24-часового периода. Это количество может легко удовлетворить требованиям к отбору проб для метода жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС): 100 мкл на образец. Ускорительная масс-спектрометрия (УМС), характеризующаяся более высокой чувствительностью, дополнительно снижает требования к отбору проб: всего 2 мкл на образец, в зависимости от концентрации лекарства. Что касается радиационного облучения, при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оно низкое, а при УМС — крайне низкое и соответствует нормальному фоновому облучению [15]. В исследовании M. Turner и соавт. (2015) были произведены расчеты доз облучения при

применении методов микродозирования у детей. Расчеты радиоактивной дозы выполняли с применением наихудшего сценария периода полураспада, составляющего 40 дней, радиоактивное облучение при котором варьировалось в диапазоне от 0,33 до 0,8 мкЗв. Это намного ниже, чем годовая фоновая экспозиция (2,5 мЗв / год в Нидерландах), авиаперелет в пределах европейской зоны (1–15 мкЗв), компьютерная томография (КТ) головы (1200 мкЗв) или рентгенография грудной клетки (12 мкЗв). Таким образом, дозы облучения, которые можно вводить во время исследований с использованием УМС, не превышают минимального риска [16].

Исследование микродозирования у детей рассмотрено в документе «Дополнительные гарантии для детей в клинических исследованиях», приведенном в правилах FDA [17]. В данном документе обсуждается принцип научной необходимости, а также оценки рисков. Этический принцип «научной необходимости» правил FDA гласит, что испытания на детях требуются только в том случае, если информация, которая может быть получена в ходе исследования, относится к важной потребности общественного здравоохранения в педиатрии и не может быть получена у взрослых. Требованием данного этического принципа представляется минимизация рисков для субъектов путем исключения ненужных процедур. Основной целью педиатрических клинических испытаний, регулируемых FDA, является установление дозировки, безопасности, эффективности исследуемых лекарств в степени, достаточной для лицензирования их как для детей, так и для взрослых. Дополнительные средства защиты для детей, зачисленных в исследование, делятся на две основные категории: 1) при отсутствии какой-либо перспективы получения прямой выгоды для зачисленного ребенка, исследуемый продукт или процедура должны представлять собой не более чем незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском (т. е. «более низкий») путь риска в соответствии с 21 CFR 50.51 / 21 CFR 50.53, или 2) исследуемый продукт или процедура должны представлять перспективу прямой выгоды, достаточной для обоснования более высоких рисков (т. е. «более высокий») путь риска в соответствии с 21 CFR 50.52). В последнем случае прямая выгода должна быть получена отдельным участником исследования и проистекает из конкретного вмешательства или процедуры исследования. Поскольку в исследованиях по микродозированию вводимая доза исследуемого продукта недостаточна для терапевтического эффекта, такие исследования не дают возможности получить непосредственную пользу для ребенка. Таким образом, исследования микродозирования должны оцениваться по пути низкого риска.

В соответствии с нормативными актами США, существуют две категории исследований в рамках пути с более низким риском: либо минимальный риск, либо незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском [4]. Минимальный риск определяется как «вероятность и величина вреда или дискомфорта, ожидаемые в исследовании, сами по себе не больше, чем те, которые обычно встречаются в повседневной жизни или во время выполнения обычных физических или психологических обследований или тестов» [4]. Незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском может быть разрешено при соблюдении дополнительных критериев. Вмешательство или процедура, одобренная в этой категории, должны «дать обобщенные знания о расстройстве или состоянии

субъекта, которые имеют жизненно важное значение для понимания или улучшения расстройства, или состояния субъекта». При оценке того, является ли вмешательство или процедура не более чем незначительным увеличением по сравнению с минимальным риском, должно быть достаточно данных (например, что любая связанная с исследованиями боль, дискомфорт или стресс не будут серьезными). «Расстройство или состояние» определяется Институтом медицины (The Institute of Medicine (IOM) как набор «специфических физических, психологических, психомоторных или социальных характеристик», которые, согласно научным данным или клиническим знаниям, ставят под угрозу здоровье ребенка или «повышают риск развития проблем со здоровьем в будущем» (IOM). Таким образом, ребенок может быть здоровым, но «подверженным риску» развития расстройства или состояния, которое признано объектом исследования.

Тему этичности введения субтерапевтических доз детям в целях исследований новых лекарственных средств обсуждали Подкомитетом детской этики (Pediatric Ethics Subcommittee, PES) Педиатрического консультативного комитета, созданного 11 мая 2011 г. Был рассмотрен ряд факторов, которые влияют на оценку риска, включая качество доступных данных, полученных в исследованиях на животных, насколько хорошо лекарственный препарат был охарактеризован у взрослых, возраст ребенка относительно возраста населения, в котором этот лекарственный препарат был изучен, и необходимость данных, полученных в исследованиях у взрослых о дозозависимой и дозозависимой токсичности [18]. Было принято решение, что в случае, если предварительная благоприятная информация была получена после исследований на животных и исследований во взрослой популяции о дозозависимой и дозозависимой токсичности, исследования субтерапевтического дозирования могут проводиться в педиатрической популяции. Таким образом, чтобы соответствовать критериям одобрения, педиатрические исследования микродозирования должны иметь научную и социальную значимость. Кроме того, поскольку микродоза недостаточна для оказания терапевтического эффекта, исследования микродозирования в педиатрии нельзя рассматривать в соответствии с 21 CFR 50,52, то есть с перспективой получения прямой выгоды объектом исследования. Однако микродоза лекарственного средства соответствует критериям незначительного превышения минимального риска и может быть изучена у детей, у которых есть расстройство или состояние (заболевание или риск его развития), которое обозначено объектом исследования.

FDA поддерживает использование исследований микродозирования в педиатрии, однако вопрос о том, может ли проведение исследований микродозирования быть одобрено у здоровых детей, пока остается не решенным [19]. На сегодняшний день в США и Европе было проведено несколько исследований микродоз в педиатрии. Дозы варьировались от 3 до 30 нг/кг, и выборка составляла 20 мкл на образец. Уровни введенной радиоактивности были крайне низкими. В исследованиях, проведенных с такими лекарствами, как урсодиол, мидазолам и ацетаминофен, была продемонстрирована линейность между диапазоном микродозы и терапевтической дозы. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения дальнейших исследований других лекарственных средств и вовлечения других уязвимых групп населения в исследования. Особый

интерес представляет изучение онтогенеза у детей, а именно метаболизма, транспорта и выведения лекарств в процессе изменения функциональной активности органов, с помощью метода микродозирования. Так, в исследовании M. G. Mooij и соавт. (2017) при использовании микродозирования парацетамола (ацетаминофена) было показано значительное снижение относительной степени сульфатирования парацетамола и подтверждено усиление процессов глюкуронидации в первые 6 лет жизни после однократного перорального введения ацетимонифена. Таким образом, влияние возраста на перорально введенный метаболизм ацетаминофена было изучено при минимальном риске у детей [20].

Первая педиатрическая доза

Определить первую педиатрическую дозу при разработке лекарственных средств достаточно сложно, потому что нужно принимать во внимание как эффективность, так и безопасность. Нецелесообразно назначать ребенку неэффективную дозу (за исключением исследований по микродозированию). В клинических исследованиях для оптимизации рекомендаций по дозированию используют такие подходы, как аллометрическое масштабирование (в случаях, когда данный подход применим), а также моделирование фармакокинетики, включая физиологически обоснованные модели фармакокинетики и моделирование фармакокинетики / фармакодинамики [21]. Идеально для каждого лекарства, применяемого в педиатрии, должны быть созданы фармакокинетические и фармакодинамические профили, которые будут отражены в руководствах по дозировкам и инструкциях к лекарственным препаратам. На сегодняшний день, к сожалению, для большинства педиатрических лекарств не существует доказательной базы по фармакокинетики и фармакодинамике, что приводит к отсутствию эмпирических данных для выбора дозы у людей младше 18 лет и значительной вариабельности в количестве и качестве информации, содержащей рекомендации по дозировке. Многие рекомендации по дозировке основаны на экстраполяции данных от взрослых и животных в сочетании с применением различных принципов масштабирования. Ввиду сложившейся ситуации, на сегодняшний день принципы аллометрического масштабирования считают «лучшими» из доступных способов для подбора наиболее точного режима дозирования у детей старше двух лет, и поэтому они должны присутствовать в руководствах по дозированию. При этом, по данным исследования, проведенного K. M. Chitty и соавт. (2018), при анализе формуляра для детей «Справочник австралийской медицины» (Australian Medicine's Handbook Children's Dosing Companion) и Британского национального формуляра для детей (British National Formulary for Children) было выявлено, что дозирование в соответствии с методами аллометрического масштабирования осуществлено только для 2% и 3,4% лекарств соответственно [22]. Доминирующим в рекомендациях (около 2/3 от всех проанализированных лекарственных средств) остается подход, основанный на дозировке в соответствии с массой тела (мг/кг). В некоторых случаях использование данного подхода приводит к более чем двукратным отклонениям от доз, рассчитанных с помощью аллометрического масштабирования. Это может быть особенно важно для лекарств с узким терапевтическим диапазоном, где обязательна точная оценка дозы. Примером лекарственных

препаратов с очень узким терапевтическим диапазоном может быть дигоксин. При расчете дозы дигоксина методом аллометрического масштабирования вариабельность между минимальной и максимальной дозами присутствует в значительно меньшей степени, чем при расчете дозы по массе тела. Таким образом, при подборе более точной дозы дигоксина, риск лекарственной токсичности может быть минимизирован [22].

Этические проблемы участия детей в клинических исследованиях

Участие детей в научных исследованиях всегда являлось предметом горячих обсуждений и, следовательно, постоянно меняющейся областью. После установления важности исследовательской этики и информированного согласия дебаты об этических проблемах, связанных с участием детей в исследованиях, продолжаются в Соединенных Штатах, Европе, Канаде и других странах. Исторически сложившееся и долгое время преобладавшее мнение гласило, что дети не должны участвовать в исследованиях лекарственных средств в первую очередь по этическим соображениям. В последние десятилетия взгляд на проблему изменился и в настоящее время преобладает мнение, что дети заслуживают участия в клинических исследованиях высокого качества и этических норм, а также получения доступа к лекарственным средствам, разрешенным соответствующим образом. Все чаще выдвигают аргумент в пользу того, что исследования лекарств у детей имеют важное значение для получения доказательств безопасности и эффективности лекарственной терапии, а также для содействия разработке лекарств от распространенных и важных педиатрических заболеваний. Таким образом, в настоящее время сформировались этические концепции, которые позволяют и даже поощряют участие детей в исследованиях. Все чаще обсуждаются идеи о том, что участие в исследованиях не будет представлять для ребенка более чем минимальный риск. И хотя маловероятно, что, за исключением детей с онкологическими заболеваниями, дети будут участвовать в исследованиях фазы I, они, безусловно, будут иметь этическое право участвовать в исследованиях фазы II и фазы III.

Еще один этический конфликт, существующий в педиатрии, заключается в том, что лицо, дающее согласие — родитель или опекун, — не относится к лицам, получающим терапию. В последнее время чаще звучат призывы к тому, чтобы для этического одобрения требовалось не только согласие родителей, но и согласие детей, особенно подростков. В то же время вопрос о том, как наилучшим образом обеспечить информированное согласие на участие в исследовании подростков, остается нерешенным, в связи с противоречиями относительно того, что составляет согласие и в каком возрасте согласие может и должно быть получено. Во многих юрисдикциях несовершеннолетние могут давать информированное согласие на различные медицинские процедуры, в том числе связанные со значительным риском, но зачастую сами не могут дать согласие на участие даже в исследованиях очень низкого риска. Этот аспект остается областью активных дебатов и дискуссий [23]. Проект руководства для институциональных наблюдательных советов, клинических исследователей и спонсоров (Informed Consent Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors), а также

проект руководства «Этические аспекты клинических исследований медицинских изделий с участием детей» (Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children) содержат следующие рекомендации: при принятии решения о том, способны ли дети дать согласие, должен учитываться возраст, зрелость и психологическое состояние (умственные способности и стадия развития) детей, которые будут участвовать в клиническом исследовании. Дети в возрасте 7 лет и старше часто считаются способными дать согласие. Ребенку не нужно полностью понимать клиническое исследование, чтобы дать согласие, при условии, что ребенок способен понять вмешательство и связанные с ним процедуры (например, взятие образца крови для анализа).

Также, согласно данным руководствам, согласие детей не является необходимым условием для проведения клинического исследования, если: 1) возможности детей настолько ограничены, что не представляется возможным их проконсультировать, или 2) вмешательство или процедура, связанные с клиническим исследованием, могут принести непосредственную пользу, которая важна для здоровья или благополучия детей и доступна только в контексте клинического исследования. Требования к согласию родителей в этих обстоятельствах сохраняются.

При этом, даже если установлено, что дети способны дать согласие, оно может не являться необходимым, если будут соблюдены все следующие критерии: 1) клиническое исследование сопряжено с минимальным риском для испытуемых; 2) отказ не повлияет неблагоприятно на права и благополучие субъектов; 3) клиническое исследование практически невозможно было бы провести без отказа; 4) когда это уместно, испытуемым будет предоставлена дополнительная соответствующая информация после участия [24, 25].

Проблема приемлемости

Вопрос приемлемости касается семьи ребенка, а также врачей, медицинских организаций, научных центров и исследователей. Исторически считалось, что родители неохотно регистрируют своих детей в клинических испытаниях. По результатам проведенных исследований было высказано предположение, что это может быть в большей степени кажущаяся, а не реальная ситуация. Англо-канадское исследование, а затем исследование, проведенное во Франции, продемонстрировали, что педиатры, не проходившие тренинг по этике, очень неохотно включали детей в клинические испытания [4]. Также все более очевидным становится то, что дети заинтересованы в том, чтобы участвовать в исследованиях по альтруистическим причинам ради благополучия других детей. Степень комфортности исследования у детей может значительно различаться в разных учреждениях. Возможным решением в данном случае может быть создание региональных и национальных сетей по педиатрическим исследованиям, служащих источником предоставления стандартов и ресурсов для совершенствования разработки и проведения клинических исследований у детей. Примерами подобных сетей могут послужить Сеть исследований педиатрической фармакологии Национального института здравоохранения (National Institutes of Health Pediatric Pharmacology Research Network), объединяющая исследовательские подразделения на всей территории Соединенных Штатов. Необходимо также указать Сеть исследований лекарственных средств для детей в Великобритании (Medicines for Children

Research Network), созданную Национальной службой здравоохранения, объединившую опыт в области педиатрических исследований по всей Великобритании. Сеть, созданная в Великобритании, была объединена с Педиатрической специализированной группой (Paediatric Specialty Group) с целью создания сообщества клинической практики, генерирующего национальный опыт по исследованиям с участием детей. Все это создает возможность для обмена опытом и практикой [23].

Пример сотрудничества на международном уровне — «Педиатрический кластер» (Pediatric Cluster), организованный в августе 2007 г. EMA и FDA. Кластер представляет собой обмен информацией о разработках ЛС для детей в форме ежемесячных телеконференций между регулирующими органами разных стран. Целью этих телеконференций является обеспечение того, чтобы педиатрические исследования проводились строго научным и этичным образом, и чтобы педиатрические пациенты не подвергались ненужным (например, дублирующим) исследованиям.

Агентство фармацевтики и медицинских изделий Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) присоединилось к этим телеконференциям в ноябре 2009 г., а Министерство здравоохранения Канады — в сентябре 2010 г. в качестве наблюдателей. В настоящий момент они являются активными участниками этих ежемесячных обменов информацией. Администрация терапевтических товаров Австралии (Australia's Therapeutic Goods Administration) присоединилась к телеконференциям в январе 2014 г. и в настоящее время также является активным участником.

Ежемесячные обсуждения включают в себя такие вопросы, как этика и безопасность педиатрических исследований, обсуждения протоколов, планы педиатрических исследований, выбор конечных точек эффективности, статус текущих педиатрических исследований, результаты педиатрических исследований, планы долгосрочного мониторинга безопасности и многие другие. Данный вид сотрудничества обеспечивает надежную этическую и научную основу для проведения исследований у детей.

Клинические исследования в неонатологии

Обзор 1081 зарегистрированного исследования у детей показал, что 74% испытаний были проведены у детей в возрасте старше двух лет, в то время как изменения в распределении лекарств и реакции на лекарства, как правило, преобладают у детей в возрасте до двух лет [26]. С целью защиты детей от непредвиденных неблагоприятных последствий в большинстве педиатрических программ исследователи и регулирующие органы выбирают последовательные разработки, начиная испытания с детей старшего возраста и заканчивая детьми младшего возраста. Но после более чем десятилетнего опыта защитный эффект от применения тактики последовательной разработки не был доказан, в то время как доказательства вреда от длительного использования лекарств off-label в наиболее хрупкой популяции, то есть у детей младшего возраста, неоспоримы [27]. Проведение клинических испытаний у новорожденных является сложной задачей по нескольким причинам. Существуют пробелы в знаниях в области клинической фармакологии новорожденных. Небольшое количество пациентов в неонатальных исследованиях может затруднить интерпретацию

результатов фармакокинетики, фармакодинамики или исследований диапазона доз. Это осложняется еще больше тем фактом, что первый месяц жизни характеризуется ростом, быстро меняющейся физиологией и созреванием связанных с лекарством рецепторов, метаболизирующих ферментов и транспортеров. Данные факторы способствуют значительной меж- и внутрииндивидуальной вариативности фармакокинетики и фармакодинамики, часто наблюдаемых у новорожденных [28]. Еще более сложную задачу представляет проведение испытаний у недоношенных новорожденных, что связано с уникальной патофизиологией и реакцией на терапию в этой популяции. Несмотря на то, что около 200 000 недоношенных новорожденных ежегодно поступают в отделения интенсивной терапии, было изучено и одобрено очень мало лекарственных средств для терапии этой группы пациентов. Исследования по разработке лекарств у новорожденных могут быть дорогостоящими, рискованными и иметь этические или практические ограничения. В 65% случаев в отделениях интенсивной терапии используются нелегализованные и off-label ЛС. Как правило, только один из 10 наиболее часто используемых лекарственных препаратов в отделениях интенсивной терапии маркирован для использования у недоношенных детей. Все это ведет к тому, что в этой уязвимой группе населения широко распространены нерегулярные назначения, недостаточное дозирование, передозировка и уникальные или более частые, или более тяжелые нежелательные реакции на лекарства [26]. Согласно руководству по клиническим исследованиям лекарственных средств в педиатрии, принятому Международной конференцией по гармонизации технических требований по регистрации фармацевтических продуктов для применения у человека, изучение лекарственных средств у недоношенных новорожденных требует тщательной разработки протоколов с участием экспертов-неонатологов и фармакологов [24]. Лишь в редких случаях можно экстраполировать эффективность исследований у взрослых или даже у детей старшего возраста на недоношенных новорожденных. Категория недоношенных новорожденных не является однородной группой пациентов. Масса тела и гестационный возраст могут значительно различаться между недоношенными новорожденными, что отражается на патофизиологии и реакции на лекарственную терапию [29]. Например, новорожденный, родившийся на сроке гестации 24 недели и достигший 4-недельного постнатального возраста, физиологически отличается от новорожденного на сроке гестации 28 недель первых суток жизни [30].

Таким образом, важные особенности, которые следует учитывать для этих пациентов, при проведении клинических исследований, включают: гестационный возраст при рождении и возраст после рождения (скорректированный возраст); незрелость механизмов почечного и печеночного клиренса; проблемы связывания и вытеснения белка (особенно билирубина); проникновение лекарственных средств в центральную нервную систему (ЦНС) в связи с незрелостью гемато-энцефалического барьера; уникальные заболевания новорожденных (например, респираторный дистресс-синдром новорожденного, открытый артериальный проток, первичная легочная гипертензия); уникальную восприимчивость недоношенных новорожденных (например, некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, ретинопатия недоношенных); быстро меняющееся созревание всех физиологических и фармакологических процессов,

приводящих к различным режимам дозирования при длительном назначении лекарств; и повышенное трансдермальное всасывание лекарственных средств и других химических веществ. Вопросы дизайна исследований, которые следует учитывать, включают: стратификацию по весу и возрасту (гестационный и постнатальный); небольшие объемы крови (у младенца весом 500 г — 40 мл крови); небольшое количество пациентов; и трудности в оценке результатов [29].

Из 1043 изменений в маркировке лекарств, одобренных FDA для использования в педиатрии с 1999 по 2022 г., только 79 были одобрены для новорожденных. Стоит отметить, что изменения в информации к лекарствам могут вноситься, даже если исследования на новорожденных не проводились. Например, может быть внесена информация о безопасности, основанная на неклинических данных (например, данных, полученных в исследованиях на животных). Так, из 79 лекарств, содержащих информацию по использованию у новорожденных, только для 57 из них проводились исследования в этой возрастной группе [31].

В «Закон о безопасности и инновациях» FDA SIA, принятый в 2012 г., была введена специальная поправка, предписывающая и стимулирующая проведение соответствующих исследований у новорожденных. В 2015 г. J. Wang и соавт. изучили базы данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и выявили 43 лекарственных средства, изученных у новорожденных в период между 1998 и 2014 гг. При этом двадцать из них были одобрены у новорожденных [28]. Для 10 лекарственных средств одобрение было основано на данных об эффективности у новорожденных, дополненных данными фармакокинетики для четырех лекарств. Одобрение для новорожденных было основано на полной экстраполяции данных от пациентов старшего возраста на шесть лекарственных препаратов, а частичная экстраполяция была основой одобрения для четырех. Большинство лекарств, изученных у новорожденных, были предназначены для лечения инфекционных заболеваний (44%). Вторыми по частоте являлись ингибиторы протонной помпы, предназначенные для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (28%). Среди лекарственных средств, одобренных для новорожденных, четыре (фамотидин, ремифентанил, рокуроний и фенолдопам) прошли испытания с диапазоном доз с использованием конечных точек фармакодинамики для выбора дозы для последующих испытаний эффективности фазы III. Только три лекарства (меропенем, линезолид и люцинактант) предоставили рекомендации по дозированию для недоношенных новорожденных. Линезолид и меропенем требовали разных интервалов дозировки между недоношенными и доношенными новорожденными из-за различий в фармакокинетики в этих двух группах, тогда как люцинактант был одобрен только у недоношенных детей. На этикетке для трех других продуктов четко указано, что данные продукты не показаны у недоношенных новорожденных из-за токсичности (лопинавир / ритонавир), неэффективности (оксид азота для профилактики бронхолегочной дисплазии) или отсутствия исследований в поддержку рекомендаций по дозам (севофлюран) [28].

Неудачи в клинических испытаниях у детей

В анализе, проведенном J. Motper и соавт. (2015), было показано, что 42% педиатрических исследований, проведенных в период между 2007 и 2014 гг., не

смогли установить ни безопасность, ни эффективность исследуемых веществ [32]. Таким образом, 44 уникальных продукта, представленные на рассмотрение в Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), не были маркированы для использования у детей. Основными причинами неудач при проведении педиатрических исследований оказались недостаточная эффективность (38 лекарственных средств; 86%) и проблемы безопасности (7 лекарств; 16%). Другими причинами неудач испытаний были биоаналитический дефицит (при исследовании саквинавира) и отсутствие подходящей системы доставки для маленьких пациентов (при исследованиях флутиказона, флутиказона/сальметерола). Было установлено, что в десяти исследованиях, в которых не удалось установить эффективность, фактором неудачи был выбор правильной дозы. Для 8 программ разработки лекарственных средств эффективность не была продемонстрирована в связи с неспособностью учесть основные различия в заболеваниях между взрослыми и детьми. Конкретные примеры включают различия в иммунотолерантности у детей и взрослых (испытание для адефовира), различия в реакциях агрегации тромбоцитов на АДФ (клопидогрель), различия в роли кислоты в патогенезе ГЭРБ (эзомепразол, лансопразол, омепразол и пантопразол), различия в проявлениях при инфекции вирусом простого герпеса (фамцикловир) и различия в этиологии гипертонии (эплеренон). Было установлено, что частота неудач в педиатрических испытаниях удваивается, в случае, когда нельзя провести полную экстраполяцию эффективности от взрослых. Знания о естественном анамнезе детского заболевания имеют жизненно важное значение для разработки педиатрических испытаний и для выбора основной конечной точки эффективности [32]. Плохое или неполное понимание патофизиологии многих состояний затрудняет выявление клинически значимых биомаркеров фармакодинамики. Одним из таких примеров может быть использование pH желудка в качестве маркера активности ингибиторов протонной помпы при лечении симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у новорожденных. В настоящее время есть понимание, что, хотя у новорожденных могут быть некоторые признаки и симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, включая регургитацию, отрыжку и рвоту, у них, вероятно, нет гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, опосредованной кислотным содержимым желудка. В то время как основным патофизиологическим фактором гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста и взрослых является кислотное содержимое желудка. Симптоматика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев в первую очередь связана с моторикой и ненормальным временным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера. Нижний пищеводный сфинктер созревает к 34 неделям и происходит постнатально у новорожденных, родившихся до 34 недель. Полное созревание нижнего пищеводного сфинктера занимает около 13 месяцев. Кроме того, подавление pH у новорожденных может быть неактуальным, так как у младенцев желудочный pH может быть более 4 [28]. В результате, различия в патофизиологии симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми способствовали неудаче четырех клинических испытаний, проведенных у детей младенческого возраста (эзомепразол, лансопразол, пантопразол и омепразол) [32]. Следовательно, у

новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 18 месяцев терапевтическая полезность ингибиторов протонной помпы неясна и может быть ограничена субпопуляциями, например, с диагнозом эрозивный эзофагит. В таких случаях эффективность ингибиторов протонной помпы может быть экстраполирована от взрослых, наряду с клиническими испытаниями для определения подходящей дозы и оценки безопасности [28]. Другими примерами, когда различия в прогрессировании заболевания могло способствовать неспособности педиатрических испытаний продемонстрировать эффективность, включают исследования мигрени у подростков и исследования сахарного диабета 2 типа у подростков и детей. Мигрень имеет более короткую продолжительность приступов у подростков по сравнению со взрослыми. Следовательно, пациенты могут испытывать спонтанное облегчение боли во время оценки типичной первичной конечной точки (то есть через 2 ч после лечения), что затрудняет демонстрацию статистически значимой разницы между лекарственным средством и плацебо. Аналогично, сахарный диабет 2 типа прогрессирует у детей и подростков быстрее, чем у взрослых, что может быть связано с более быстрым развитием дисфункции бета-клеток. Точное значение этих различий неизвестно. Тем не менее, долгосрочные исследования показали, что частота неудач при терапии метформином у детей с сахарным диабетом 2 типа выше по сравнению с опубликованными данными у взрослых. Кроме того, в нескольких исследованиях (глимепирид, росиглитазон и комбинация фиксированных доз глибурид/метформин) не удалось продемонстрировать эффективность у детей с сахарным диабетом 2 типа [32]. Высокий ответ плацебо у педиатрических пациентов был фактором, способствующим неудаче в испытаниях продуктов, изучаемых для терапии биполярного расстройства у детей (*divalproex*) и большого депрессивного расстройства у детей (*дулоксетин*). Течение этих заболеваний может различаться у взрослых и детей. Помимо этого, несоответствие в реакции плацебо представляется дополнительным фактором, который может быть связан с неудачами в педиатрических испытаниях. К. Weimer и соавт. (2013) рассмотрели эффекты плацебо у детей и их причины и пришли к выводу, что эффект плацебо отрицательно коррелировал с возрастом. Таким образом у педиатрических пациентов эффект плацебо выражен в большей степени, чем у взрослых [33].

Разработка лекарственных средств для лечения редких заболеваний

Отдельную и не менее важную проблему представляет разработка лекарств для лечения редких заболеваний у детей. Орфанными (от англ. *orphan* — редкий), или «сиротскими», редкими, заболеваниями, несмотря на свое название, страдает значительное число людей — примерно 30–40 млн. европейцев и около 25 млн. североамериканцев [34]. Единого международного определения орфанных заболеваний не существует. Согласно Федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в нашей стране орфанными признаются заболевания, распространенность которых составляет не более 10 случаев на 100 тыс. населения [35]. В Европейском союзе (Евросоюз, ЕС) и Канаде пороговой распространенностью считают 5 случаев и ниже на 10 тыс. населения [35]. В Соединенных Штатах Америки (США)

редким считают заболевание, которое встречаются менее чем у 200 тыс. граждан [4].

Важно отметить, что около 80% орфанных заболеваний имеют генетическую природу. Остальные являются результатом бактериальных или вирусных инфекций, аутоиммунных или дегенеративных нарушений. Большинство редких заболеваний (75%) манифестируют в течение первых 5 лет жизни [36]. Орфанные болезни затрагивают все демографические группы населения и, соответственно, все области медицины, в то же время их чаще диагностируют на неонатальном периоде развития ребенка. Наибольшее число заболеваний, имеющих статус редких, относят к онкологии, онкогематологии и неврологии. Многие редкие заболевания приводят к смертности у детей. Прогноз фатальных заболеваний и отсутствие лечения приводит к тому, что 30% детей не доживают до своего пятилетия. Это требует безотлагательности инноваций и ускорения разработки лекарств. При разработке лекарств для терапии редких заболеваний решающее значение имеют три основных принципа: чувство срочности, небольшое количество пациентов и необходимость комплексного планирования исследований на ранних этапах процесса разработки. Чтобы оптимизировать выбор дозы на этом ускоренном пути, необходимо четкое понимание доступной информации, а также понимание пробелов в знаниях. Определяющее значение имеет тип необходимой терапии: биокоррекция или таргетная терапия. Для заболеваний, при которых необходима биокоррекция с помощью белково-ферментозаместительной терапии, таких, как гемофилия или болезнь Гоше, понимание необходимых уровней концентрации, физиологических путей и биомаркеров может быть на хорошем уровне. Тем не менее, так как данные заболевания встречаются редко, может отсутствовать полноценная информация о фармакокинетике и безопасности, также могут отсутствовать надежные данные об онтогенезе эндогенных белков у здоровых людей. Для таргетных методов лечения данные по фармакокинетике и безопасности легче получать из исследований на здоровых добровольцах, но определить оптимальный целевой охват и то, как произвести в дальнейшем экстраполяцию полученных у здоровых людей данных пациентам, определить сложнее. Ранние данные о дозировании могут быть получены из исследований фазы I (впервые у человека, *first-in-man*). Например, оценка влияния дозы на мышечную массу и жировую массу в программах, изучающих мышечную дистрофию Дюшенна, была произведена путем регистрации женщин в постменопаузе в исследовании *first-in-man*, так как эти женщины, как и пациенты с мышечной дистрофией Дюшенна, имеют уменьшенную мышечную массу и увеличенную массу жира. Основной проблемой, которую необходимо решать на ранних этапах клинического исследования, становится экстраполяция данных от взрослых к детям, особенно в тех случаях, когда течение болезни у детей отличается от взрослых. Для определения связей между взрослой и детской популяциями могут использоваться данные клинической фармакологии в сочетании с методами математического моделирования [37, 38]. В педиатрические исследования обычно вовлечено меньше субъектов по сравнению с испытаниями на взрослых, а небольшое количество пациентов с редкими заболеваниями еще больше осложняет ситуацию. Инновационные планы исследований (например, адаптивный дизайн, байесовский подход, рандомизированный метод вывода) позволяют приспособить исследование к небольшим группам [4].

Таким образом, разработка лекарственных средств для терапии редких заболеваний требует ускоренного процесса и внедрения инноваций, но также требует разумного подхода к имеющимся немногочисленным пациентам. В данной области подчеркивают необходимость разработки исследования фазы I с большим количеством данных, широким применением методов моделирования и использованием разнообразных источников получения информации.

Перспективы разработки лекарств для детей

Необходимо еще раз подчеркнуть, что ранее никогда еще не было более многообещающего времени для разработки лекарств для детей, как сейчас. Так, были созданы две международные сети педиатрических исследований. Благодаря скоординированным усилиям фармацевтической промышленности, ученых и регулирующих органов был достигнут огромный прогресс в понимании возрастных изменений в распределении лекарств, особенно тех, которые связаны с окислением и транспортировкой лекарств в печени [26]. Приоритетными задачами сейчас являются продолжение поиска нестандартных подходов к разработке лекарственных средств для детей и поддержка открытого и надежного диалога между заинтересованными сторонами (например, регулируемыми органами, разработчиками лекарств, академиками, пациентами и поставщиками медицинских услуг) о стратегиях разработки педиатрической продукции и обеспечении безопасного и эффективного использования лекарств у детей. Разработка педиатрических лекарств признана в большинстве развитых стран мира глобальной задачей, поэтому политика и практика регулирования в данной области должны быть максимально согласованы. С этой целью проводятся различные мероприятия, которые позволяют проводить расширенные дискуссии по разработке педиатрической продукции и испытаний, включая ежемесячные телеконференции, совместные рабочие группы, семинары и экспертные встречи [4]. Со времени введения законодательных изменений, рассмотренных выше, значительно увеличилось

количество педиатрических клинических испытаний, а также количество заявок на продление патента. Более 1040, по данным на май 2023, наименований лекарств были пересмотрены с добавлением информации для педиатрического использования [12]. Кроме того, для многих лекарственных препаратов была дополнена информация о дозировке и токсичности. Непрерывная работа по обеспечению поддержки и стимулов для педиатрических исследований привела к значительным успехам в получении одобрения в педиатрии как новых, так и более старых лекарств, которые использовали у детей не по назначению.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В инструкциях к лекарствам на протяжении как минимум 50 лет просто писали, что безопасность и эффективность у детей не оценивали, что являлось юридическим отказом от ответственности при использовании данного лекарства у детей. С конца 90-х годов в целом ряде стран, на уровне регуляторов были приняты законы, нормативные акты, компенсаторные меры для компаний — разработчиков лекарств с целью увеличения количества клинических исследований в педиатрии и неонатологии. После чего с середины 2000-х был отмечен значимый рост таких испытаний. В то же время остаются спорными многие вопросы, такие как этика, преемственность, выбор дозы для испытаний. Особой группой являются новорожденные дети, а еще более уязвимой — недоношенные новорожденные. Хотя большинство регуляторных организаций в мире поддерживают такие исследования в педиатрии, окончательно вопрос не решен. Необходимо отметить, что, с одной стороны, вовлечение детей в клинические исследования может обеспечить более быстрый доступ к безопасным и эффективным лекарствам для детей, с другой — это может подвергнуть участников педиатрических испытаний тестированию неэффективных или небезопасных продуктов, которые никогда не получат одобрения и не выйдут на рынок. Поиск разумного баланса между этими двумя этическими принципами остается актуальным на сегодняшний день.

Литература

1. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *British Medical Journal*. 1998; 316(7128): 343–5.
2. Колбин А. С., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Фармаконадзор. Москва: ОКИ Буки Веди. 2019; 248 с.
3. Saunders H, Wright R, Hodgkin K. Thalidomide and congenital deformities. *British Medical Journal*. 1962; 2(5307): 796.
4. Колбин А. С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 288 с.
5. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Journal of Pediatrics*. 1968; 72: 119–120.
6. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Development of Therapeutics for Children — A Tricky Balancing Act. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(1): 18–19.
7. Green DJ, Sun H, Burnham J, et al. Surrogate Endpoints in Pediatric Studies Submitted to the US FDA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 105(3): 555–557.
8. Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 82(5): 1308–1314.
9. Yellepeddi VK, Roberts JK, Escobar L, et al. ADME Processes in Pharmaceutical Sciences. Publisher: Springer Cham. 2018; 203–222.
10. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 61: 7–8.
11. US National Library of Medicine. Database of privately and publicly funded clinical studies. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov>. Дата обращения: 05.05.2023.
12. US Food and Drug Administration. New pediatric labeling information database. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>. Дата обращения: 05.05.2023.
13. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109(1): 65–72.
14. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Указания по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований на человеке и регистрации лекарств М3 (R2). Текущая версия (этап 4) от 11 июня 2009 г. Библиотека нормативно-правовых актов. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#\[6,%22XYZ%22,82,714,null\]](http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#[6,%22XYZ%22,82,714,null]) Дата обращения: 05.05.2023.

15. Burt T, Noveck R, MacLeod D, et al. Intra-target microdosing (ITM): a novel drug development approach aimed at enabling safer and earlier translation of biological insights into human testing. *Clinical and Translational Science*. 2017; 10(5): 337–350.
16. Turner M, Mooij M, Vaes W, et al. Pediatric microdose and microtracer studies using ¹⁴C in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 234–237.
17. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21st Century Cures Act FDA, 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/Drugs>. Дата обращения: 05.05.2023.
18. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Advisory Committees. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: www.fda.gov/advisory-committees. Дата обращения: 05.05.2023.
19. Roth-Cline M, Nelson R. Microdosing studies in children: a US regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 232–233.
20. Mooij MG, van Duij E, Knibbe CAJ, et al. Successful use of [¹⁴C] Paracetamol microdosing to elucidate developmental changes in drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017; 56(10): 1185–1195.
21. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the Importance of standardized scaling of clearance. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019; 58(1): 39–52.
22. Chitty KM, Chan B, Pulanco CL, et al. Discontinuities and disruptions in drug dosage guidelines for the pediatric population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84 (5): 1029–1037.
23. Rieder M, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Frontiers in Genetics*. 2014; 5: 78.
24. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Informed Consent Information Sheet, Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, DRAFT GUIDANCE. July 2014. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Informed-Consent-Information-Sheet-%28Printer-Friendly%29.pdf>. Дата обращения: 05.05.2023.
25. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children Guidance for Industry, Sponsors, and IRBs; DRAFT GUIDANCE. September 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children>. Дата обращения: 05.05.2023.
26. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, International Collaboration / Pediatric Cluster. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>. Дата обращения: 05.05.2023.
27. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3): 209–230.
28. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, et al. Paediatric extrapolation: a necessary paradigm shift. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 85(4): 675–679.
29. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98 (3): 328–335.
30. ICH E11. Available from URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. Дата обращения: 05.05.2023.
31. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry. July 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-neonatal-studies-drugs-and-biological-products-guidance>. Дата обращения: 05.05.2023.
32. US Food and Drug Administration. Medical Products for Newborns. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/medical-products-newborns>. Дата обращения: 14.05.2023.
33. Momper J, Mulugeta Y, Burckart G. Failed pediatric drug development trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98 (3): 245–251.
34. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA. Placebo effects in children: a review. *Pediatric Research*. 2013; 74(1): 96–102.
35. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs*. 2012; 72(11): 1437–1443.
36. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Сайт Справочно-правовой системы «Гарант». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12191967/>. Дата обращения: 05.05.2023.
37. Arnold RJ, Bighash L, Bryon Nieto A, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res*. 2015; 4: 57.
38. Bhattacharya I, Manukyan Z, Chan P. Making every subject count: a case study of drug development path for medication in a pediatric rare disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 100(4): 330–332.

References

1. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *British Medical Journal*. 1998; 316(7128): 343–5.
2. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. *Farmakonadzor*. М.: OKI Buki Vedi, 2019; 248 с. Russian.
3. Saunders H, Wright R, Hodgkin K. Thalidomide and congenital deformities. *British Medical Journal*. 1962; 2(5307): 796.
4. Kolbin AS. *Clinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov: uchebnoe posobie*. М.: GEOTAR-Media, 2020; 288 s. Russian.
5. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Journal of Pediatrics*. 1968; 72: 119–120.
6. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Development of Therapeutics for Children — A Tricky Balancing Act. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(1): 18–19.
7. Green DJ, Sun H, Burnham J, et al. Surrogate Endpoints in Pediatric Studies Submitted to the US FDA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 105(3): 555–557.
8. Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 82(5): 1308–1314.
9. Yellepeddi VK, Roberts JK, Escobar L, et al. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Publisher: Springer Cham. 2018; 203–222.
10. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 61: 7–8.
11. US National Library of Medicine. Database of privately and publicly funded clinical studies. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov> Date of the application: 05.05.2023.
12. US Food and Drug Administration. New pediatric labeling information database. Available from URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase> Date of the application: 05.05.2023.
13. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109 (1): 65–72.
14. Garmonizirovannoye trekhstoronnoye rukovodstvo ICH. Ukazaniya po doklinicheskim issledovaniyam bezopasnosti v tselyakh provedeniya klinicheskikh issledovaniy na cheloveke i registratsii lekarstv M3 (R2). Tekushchaya versiya (etap 4) ot 11

- iyunya 2009 g. Biblioteka normativno-pravovykh aktov. Available from URL: <http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#6,%22XYZ%22,82,714,null>. Date of the application: 05.05.2023. Russian.
15. Burt T, Noveck R, MacLeod D, et al. Intra-target microdosing (ITM): a novel drug development approach aimed at enabling safer and earlier translation of biological insights into human testing. *Clinical and Translational Science*. 2017; 10(5): 337–350.
 16. Turner M, Mooij M, Vaes W, et al. Pediatric microdose and microtracer studies using ¹⁴C in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 234–237.
 17. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21st Century Cures Act FDA, 2018. Available from URL: <https://www.fda.gov/Drugs>. Дата обращения: 05.05.2023.
 18. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Advisory Committees. Available from URL: www.fda.gov/advisory-committees. Дата обращения: 05.05.2023.
 19. Roth-Cline M, Nelson R. Microdosing studies in children: a US regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 232–233.
 20. Mooij MG, van Duij E, Knibbe CAJ, et al. Successful use of [¹⁴C] Paracetamol microdosing to elucidate developmental changes in drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017; 56(10): 1185–1195.
 21. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019; 58(1): 39–52.
 22. Chitty KM, Chan B, Pulanco CL, et al. Discontinuities and disruptions in drug dosage guidelines for the pediatric population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84(5): 1029–1037.
 23. Rieder M, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Frontiers in Genetics*. 2014; 5: 78.
 24. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Informed Consent Information Sheet, Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, DRAFT GUIDANCE. July 2014. Available from URL: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Informed-Consent-Information-Sheet-%28Printer-Friendly%29.pdf>. Date of the application: 05.05.2023.
 25. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children Guidance for Industry, Sponsors, and IRBs; DRAFT GUIDANCE. September 2022. Available from URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children> Date of the application: 05.05.2023.
 26. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, International Collaboration / Pediatric Cluster. Available from URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>. Date of the application: 05.05.2023.
 27. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3): 209–230.
 28. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, et al. Paediatric extrapolation: a necessary paradigm shift. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 85(4): 675–679.
 29. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 328–335.
 30. ICH E11. Available from URL: http://www.ich.org/fi/leadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. Date of the application: 05.05.2023.
 31. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry. July 2022. Available from URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-neonatal-studies-drugs-and-biological-products-guidance>. Date of the application: 05.05.2023.
 32. US Food and Drug Administration. Medical Products for Newborns. Available from URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/medical-products-newborns>. Date of the application: 14.05.2023.
 33. Momper J, Mulugeta Y, Burckart G. Failed pediatric drug development trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 245–251.
 34. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA. Placebo effects in children: a review. *Pediatric Research*. 2013; 74(1): 96–102.
 35. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs*. 2012; 72(11): 1437–1443.
 36. Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ. Sayt Spravochno-pravovoy sistemy «Garant». Available from URL: <https://base.garant.ru/12191967/> Date of the application: 05.05.2023. Russian.
 37. Arnold RJ, Bighash L, Bryon Nieto A, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res*. 2015; 4: 57.
 38. Bhattacharya I, Manukyan Z, Chan P. Making every subject count: a case study of drug development path for medication in a pediatric rare disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 100(4): 330–332.

ABC-АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Д. С. Фокина¹ ✉, О. В. Жукова¹, А. Л. Хохлов²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Трансплантация печени и почек является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических болезней почек/печени. Затраты на трансплантацию достаточно высоки. В популяции достаточно быстро растет число пациентов со сниженной функцией почек или печени. Именно поэтому данная проблема является актуальной и междисциплинарной, имеющей серьезные социально-экономические последствия для РФ. В связи с этим анализ структуры использования лекарственных препаратов помогает рационализировать их применение в клинической практике, что позволяет проводить целенаправленные мероприятия для оптимизации дорогостоящего медикаментозного лечения. Проанализировав назначения пациентов, получили, что в фармакотерапии трансплантации почек и печени за анализируемый период были использованы ЛП 52 фармакотерапевтических групп. ABC-анализ определил препараты, которые входят в группу А — группу иммунодепрессантов, на которую приходится наибольшие затраты.

Ключевые слова: трансплантация печени, трансплантация почек, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, ABC-анализ, структура затрат

Вклад авторов: Д. С. Фокина — концепция и дизайн исследования, анализ источников, написание текста; О. В. Жукова — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; А. Л. Хохлов — редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Дарья Сергеевна Фокина

пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия; dsfokina4@mail.ru

Статья поступила: 10.05.2023 **Статья принята к печати:** 13.06.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.015

HOSPITAL-BASED ABC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY IN KIDNEY AND LIVER TRANSPLANTATION

Fokina DS¹ ✉, Zhukova OV¹, Khokhlov AL²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Liver and kidney transplantation is the most effective and frequently the only radical method of treatment of patients with end-stage chronic kidney/liver diseases. Expenditure on transplantation is rather high. A number of patients with a reduced function of kidneys or liver is increasing rapidly. Thus, the problem is pressing and interdisciplinary. It has serious social and economic consequences for the Russian Federation. In this respect, analysis of the structure of use of medicinal preparations (MPs) enables to rationalize their application in clinical practice. This allows to carry out targeted measures to improve costly drug-induced therapy. Having analyzed prescriptions, it has been found out that MPs related to 52 pharmacotherapeutic groups were used in pharmacotherapy during kidney and liver transplantation within the analyzed period. ABC analysis revealed preparations included into group A, a group of immunosuppressants with the largest costs.

Key words: liver transplantation, kidney transplantation, chronic kidney disease, liver failure, ABC analysis, cost structure

Author contribution: Fokina DS — study concept and design, source analysis, writing a text; Zhukova OV — study concept and design, text editing; Khokhlov AL — text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Daria S. Fokina

Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; dsfokina4@mail.ru

Received: 10.05.2023 **Accepted:** 13.06.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.015

Заболевания почек и печени занимают важное место среди заболеваний, связанных с потерей трудоспособности и необходимостью высокочрезвычайно дорогостоящего лечения, из-за значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни, высокой смертности пациентов и приводят к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии — диализа и пересадки почки [1].

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это повреждение или снижение функционирования почек в течение трех месяцев или более вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции [2].

Печеночная недостаточность — состояние, при котором печень не справляется со своими функциями. Выделяют

острую недостаточность, когда нарушения развиваются в течение нескольких дней или недель, и хроническую, когда ухудшение работы органа нарастает постепенно, месяцами и годами.

Распространенность хронических заболеваний почек и печени сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также с ожирением и метаболическим синдромом. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции [1].

Трансплантация печени и почек в настоящее время является наиболее эффективным и часто единственным радикальным, хоть и дорогостоящим методом лечения больных с терминальной стадией хронических болезней почек/печени.

Быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек и печени — не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ.

Удовлетворение потребностей населения в современных лекарственных препаратах с высокой эффективностью и изделиях медицинского назначения — одна из наиболее важных проблем здравоохранения в современном мире [3].

Анализ структуры использования лекарственных препаратов (ЛП) позволяет получить сведения о применении их в клинической практике, провести сравнение между странами, регионами и в условиях разных систем здравоохранения, а также изучить изменения использования лекарственных препаратов во времени. Изучение потребления лекарственных препаратов помогает выявлять их нерациональное использование, проводить целенаправленные мероприятия для оптимизации дорогостоящего медикаментозного лечения [4].

Оценка рационального использования денежных средств на лекарственное обеспечение — одна из наиболее актуальных задач в современном здравоохранении.

Цель исследования заключалась в проведении фармакоэпидемиологического анализа лекарственных препаратов, используемых при трансплантации почек и печени в условиях стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе многопрофильного стационара Нижнего Новгорода на 200 коек, оказывающего как терапевтическую, так и высокотехнологичную хирургическую помощь.

Объектом исследования послужили медицинские карты пациентов ($n = 34$), проходящих фармакотерапию при трансплантации почек или печени за период 2018 г. и I–III кварталов 2019 г.

В ходе исследования был применен ABC-анализ ЛП, используемых в терапии почечной и печеночной недостаточности. Все лекарственные средства разделили по затратам с учетом их международного непатентованного наименования (МНН) на три класса: класс А — 10–20% наименований ЛП, на которые было использовано 80%

денежных средств, класс В — 10–20% наименований ЛС, на которые было израсходовано 15% денежных средств, и класс С — 60–80% наименований ЛП, на которые было выделено 5% денежных средств [5].

Проведение ABC-анализа включает в себя:

1. Формирование списка ЛП с указанием торговых наименований, использованных в организации здравоохранения за определенный период и цены за единицу подсчета.
 2. Расчет доли (%) ЛП в общей сумме расходов: Доля расходов = (стоимость ЛП/ сумма расходов на все ЛП) × 100.
 3. Распределение ЛП в порядке уменьшения затрат на них.
 4. Расчет кумулятивного процента, вычисляемого суммированием процентов расходов на каждый ЛП в порядке убывания их доли в сумме расходов.
 5. Выделение классов А, В и С.
 6. Итоговый анализ каждого ЛП с целью установить обоснованность их применения при определенных нозологических формах заболевания в УЗ в соответствии с профилем оказываемой медицинской помощи и действующими клиническими протоколами [5].
- На основе полученных данных сформировали базу данных, которая анализировалась с применением электронной программы MSO Excel на основании ABC-анализа. С помощью проведенного ABC-анализа оценили затраты на группы лекарственных препаратов, используемых в терапии при трансплантации почек или печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В фармакотерапии за анализируемый период использовали ЛП 52 фармакотерапевтических групп. Количество ЛП по МНН составило 98 позиций.

Среди фармакотерапевтических групп выделены те, в которых количество ЛП было использовано три и более раз. В отдельную группу выделены остальные фармакотерапевтические группы, в которых ЛП использовали по 1–2 раза (табл. 1).

Наибольшие затраты (группа А) в терапии трансплантации печени и почек пришлось на фармакотерапевтическую группу — иммунодепрессанты

Таблица 1. Фармакотерапевтические группы ЛП, используемых при хронической почечной и печеночной недостаточности

Фармакотерапевтическая группа	Количество препаратов, n (%)
Антимикробные препараты	9 (9,19)
Бета-адреноблокаторы	5 (5,10)
Ингибиторы протонного насоса	4 (4,08)
Иммунодепрессанты	4 (4,08)
Регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния в комбинациях	4 (4,08)
Макро- и микроэлементы	4 (4,08)
Антикоагулянты	3 (3,06)
Блокаторы кальциевых каналов	3 (3,06)
Стимуляторы гемопоза	3 (3,06)
Диуретики	3 (3,06)
Гепатопротекторы	3 (3,06)
Антиагреганты, аденозинергические средства, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции	3 (3,06)
Остальные препараты (1–2 назначения)	50 (51,03)
Всего	98 (100,00)

Таблица 2. Затраты на лекарственные препараты класса А

МНН	Стоимость курса, руб.	Частота назначений	Общие затраты, руб.	Доля затрат на ЛП, %
Микофеноловая кислота	296661,61	24	7119878,82	45,4
Иммуноглобулин антитимоцитарный	282003,57	13	3666046,42	23,4
Базиликсимаб	107392,81	25	2684820,15	17,1

(доля затрат — 85,8%) (микофеноловая кислота, иммуноглобулин антимоцитарный и базиликсимаб) (табл. 2).

Приоритетными ЛП являются микофеноловая кислота, на нее приходится наибольшие затраты (доля затрат — 45,35%), и иммуноглобулин антитимоцитарный (доля затрат — 23,35%).

В группу В вошли ЛП, относящиеся к фармакотерапевтическим группам: антикоагулянты (доля затрат — 3,84%), регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, включая антидоты (доля затрат — 5,51%). Данные ЛП использовались как у пациентов, проходящих терапию при трансплантации печени и почек, так и у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии.

В группу С вошли оставшиеся ЛП. По фармакотерапевтическим группам можно выделить хинолоны/фторхинолоны (доля затрат — 0,45%) и стимуляторы гемопоэза (доля затрат — 0,35%).

ВЫВОДЫ

АВС-анализ относительно простой фармакоэкономический инструмент, позволяющий специалисту медицинского учреждения оценить рациональность применения лекарственных препаратов в отделениях стационара, а также определить наиболее проблемные моменты нерационального применения лекарственных препаратов.

По итогам проведенного исследования определено, что в фармакотерапии за анализируемый период были использованы ЛП 52 фармакотерапевтических групп, общее количество используемых ЛП (по МНН) составило 98 наименований. Проведенный АВС-анализ показал, что в группу А входят микофеноловая кислота, иммуноглобулин антимоцитарный и базиликсимаб (доля затрат на эти препараты составила 85,80%) — группа иммунодепрессантов, на которую приходится наибольшие затраты при трансплантации почек и печени.

Литература

- Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021; 25 (5): 10–82.
- Ягудина Р. И., Юсупова С. Д. Фармакоэпидемиология и оптимизация использования лекарственных средств. *Эконом. вестн. фармации*. 2003; 10: 38–46.
- Зиганшина Л. Е., Ниязов Р. Р., Титаренко А. Ф. Клинико-фармакологический анализ (АТС/DDD-анализ, индикаторный анализ, анализ потребления отечественных/импортных лекарственных средств, анализ по Модельному списку ВОЗ): учебное пособие для врачей. Казанская государственная медицинская академия. Казань, 2008
- Жилевич Л. А. и др. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 29.12.2010; рег. № 256-1210. УО «Бел. гос. мед. университет». Минск, 2010; 1–18.

References

- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Tsenggin AN, Shutov AM. National repeaters. Chronic pain: the main topic of the hospital is the screening, diagnostics, prophylaxis and approach of the hospital. 2012; 16 (1): 89–115. Russian.
- Clinical recommendations. Chronic pain (CKD). *Nephrology*. 2021; 25 (5): 10–82. Russian.
- Yagudina RI, Yusupova SD. Pharmaco urgentpidemiology and optimisation of pharmaco-fluconomethane. *Fluconomethane. newspaper. Pharmaceuticals*. 2003;10: 38–46. Russian.
- Zyganshina LE, Niyazov RR, Titarenko AF. Clinical-pharmacological analysis (ATC/Urga-analysis, indicator-Urga analysis, consumption analysis Fatherland/import Urga medicinal products, analysis according to model Spiscu Woz): teaching equipment for vrachei. Kazanskaya State Medical Academy. Kazan, 2008. Russian.
- Zilevich LA, et al. Preparation of pharmaco-aposematic and pharmaco-aposematic methodologies in the development of the drug form of the state-of-the-art medical organizations: instruction on selection: UTV. Hi.hi. Rep. Belarus 29.12.2010; Reg. 256-1210. Wo "Bell. Goss. honey. University." Minsk, 2010; 1–18. Russian.