

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; Денис Васильевич Тумаков, к. ист. н., доцент

РЕДАКТОРЫ Марина Владимировна Сырова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов

ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк, Надежда Тихомирова

ДИЗАЙН Марина Доронина

ВЕРСТКА Игорь Александрович Кобзев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю. А. Александровский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

С. Ф. Багненко, академик РАН, д. м. н. профессор (Санкт-Петербург, Россия)

А. А. Баранов, д. б. н., профессор (Красноярск, Россия)

Б. Бирер, профессор (Массачусетс, США)

О. А. Горянов, к. м. н., кандидат богословия, профессор (Петрозаводск, Россия)

Е. И. Гусев, академик РАН, профессор (Москва, Россия)

С. В. Глаголев, зам. начальника Управления организации государственного

контроля качества медицинской продукции (Москва, Россия)

Н. Диниз, профессор (Парана, Бразилия)

В. Т. Ивашкин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Л. И. Ильенко, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

И. Н. Каграманян, д. м. н., руководитель Института лидерства и управления
здравоохранением Сеченовского ун-та (Москва, Россия)

Д. А. Кудлай, член-корр. РАН, д. м. н. (Москва, Россия)

В. Г. Кукес, академик РАМН, академик РАН, профессор (Москва, Россия)

Ф. Кроули, доктор наук, профессор (Бельгия)

В.В. Косенко, к. фарм. н. (Москва, Россия)

Т. Кудайбергенова, д. м. н., доцент (Бишкек, Киргизия)

С.А. Лукьянов, академик РАН, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

А. Я. Маликов, к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Л. К. Мошетова, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

А. А. Мохов, д. ю. н., профессор (Москва, Россия)

В. Мутуззави, 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. Сокольник, 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. Жилев, 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. Рашаль, 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/>

ПОТЕРПИСКА 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.2023-04

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

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

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

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

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

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



Подписано в печать 30.12.2023

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; Denis Tumakov, 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)
Ilienkov 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 RAS, 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.2023-04

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 30.12.2023
Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

МНЕНИЕ	4
Образование, здоровье, милосердие. Подготовка сестер милосердия в Ярославском медицинском университете А. Л. Хохлов, П. С. Жбанников, А. Ю. Заров, Д. Е. Фирсов, Иеромонах Агафангел (А. В. Шкуранков), С. В. Макаров	
Education, health, and mercy. Training sisters of mercy at the Yaroslavl Medical University Khokhlov AL, Zhbannikov PS, Zarov AYU, Firsov DE, Hieromonk Agafangel (Shkurankov AV), Makarov SV	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
Программы раннего доступа лекарственных препаратов: опыт БРИКС, Европейского союза, Соединенных Штатов Америки В. В. Омеляновский, Н. П. Рукавицына, П. А. Мухортова, А. А. Кингшотт, С. И. Зинадинов, А. Г. Харитонов, Е. И. Минакова, Л. О. Крехтунова, В. О. Барышева	
Medicinal product early access programs: experience of the BRICS group, European Union, and United States of America Omelyanovskiy VV, Rukavitsyna NP, Mukhortova PA, Kingshott AA, Zinadinov SI, Kharitonova AG, Minakova EI, Krekhtunova LO, Barysheva VO	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
Данные реальной клинической практики: правовое поле в РФ М. А. Борзова, В. В. Калининченко, А. С. Колбин	
Real-world data in legal framework of the Russian Federation Borzova MA, Kalinichenko VV, Kolbin AS	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
К вопросу об обоснованности проведения экспериментов на животных (по материалам статьи Cameron Shelley «Why test animals to treat humans? On the validity of animal models») Е. Г. Луговская	
On justifiability of animal research (based on the article by Cameron Shelley entitled 'Why test animals to treat humans? On the validity of animal models') Lugowska HG	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	27
Анализ требований к конфиденциальности и обмену данными цифрового здравоохранения А. К. Алзубаиди	
Analysis of requirements for confidentiality and exchange of digital health data Alzubaidi AK	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	32
Этические вопросы фармакогенетики противорецидивной терапии у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя Е. Г. Лилеева, С. А. Спешилова, М. А. Зиновьева	
Ethical issues of pharmacogenetics of anti-relapse therapy in patients with alcohol dependence syndrome Lileeva EG, Speshilova SA, Zinoveva MA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	36
Взаимосвязь факторов риска и показателей индуцированного окисления крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца М. В. Шерешнева, М. В. Ильин	
Interaction between risk factors and induced blood oxidation in patients with stable coronary artery disease Shereshneva M, Ilyin MV	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	41
Студенты в клинике: этические аспекты В. А. Деева, Е. В. Гусева, В. С. Демьянов, П. А. Исаева, М. А. Полушкина, Д. М. Рак, А. С. Тихонова, Т. Г. Ким	
Medical students in clinical training: ethical aspects Deeva VA, Guseva EV, Demyanov VS, Isaeva PA, Polushkina MA, Ruck DM, Tihonova AS, Kim TG	

ОБРАЗОВАНИЕ, ЗДОРОВЬЕ, МИЛОСЕРДИЕ. ПОДГОТОВКА СЕСТЕР МИЛОСЕРДИЯ В ЯРОСЛАВСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

А. Л. Хохлов¹, П. С. Жбанников¹, А. Ю. Заров², Д. Е. Фирсов¹ ✉, Иеромонах Агафангел (А. В. Шкуранков)³, С. В. Макаров¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Автономная некоммерческая организация Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви, Москва, Россия

³ Отдел по благотворительности, социальному служению и взаимодействию с медицинскими учреждениями Ярославской епархии Русской Православной Церкви, Ярославль, Россия

Традиции социального служения в современном мире востребованы как на уровне профессиональной медицинской корпорации, так и общества в целом. Особенно актуален опыт больничного добровольчества в отношении пациентов паллиативного статуса. Привлечение волонтеров в практическое здравоохранение предполагает обеспечение соответствующего уровня квалификации добровольцев. Решением данного вопроса представляются подготовка и переподготовка больничных волонтеров и специалистов различных уровней на базе медицинских образовательных организаций. Обучение младших медицинских сестер по уходу за больными (сестер милосердия) в Ярославском государственном медицинском университете началось в 2023 г. В ЯГМУ была создана базовая кафедра паллиативной медицины на базе АНО ЦКБ Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви. Взаимодействие с государственными, общественными и конфессиональными структурами позволяет решать вопросы практической реализации волонтерами полученных навыков с учетом широкого диапазона запросов общества.

Ключевые слова: больничное добровольчество, социальная инициатива, сестры милосердия, Ярославский государственный медицинский университет

Вклад авторов: А. Л. Хохлов, П. С. Жбанников, А. Ю. Заров, Д. Е. Фирсов, А. В. Шкуранков, С. В. Макаров — сбор статистических данных, подготовка текста.

✉ **Для корреспонденции:** Денис Евгеньевич Фирсов
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; f300670@mail.ru

Статья поступила: 06.10.2023 **Статья принята к печати:** 15.11.2023 **Опубликована онлайн:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.027

EDUCATION, HEALTH, AND MERCY. TRAINING SISTERS OF MERCY AT THE YAROSLAVL MEDICAL UNIVERSITY

Khokhlov AL¹, Zhbannikov PS¹, Zarov AY², Firsov DE¹ ✉, Hieromonk Agafangel (Shkurankov AV)³, Makarov SV¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Central Clinical Hospital of St. Alexy Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church, Russia

³ Department for Charity, Social Service and Relations with Medical Institutions of Yaroslavl Diocese, Russian Orthodox Church, Russia

In the modern world, traditions of social work are highly demanded both by the professional medical corporation and entire society. The experience of hospital volunteering is particularly relevant in relation to palliative patients. Volunteers involved in practical healthcare should have the corresponding level of qualification. The issue is solved by training and retraining of hospital volunteers and specialists of various levels at medical educational institutions. Junior medical nurses (sisters of mercy) have been trained at the Yaroslavl State Medical University since 2023. The specialized department of palliative medicine on the basis of Clinical Central Hospital of St. Alexy Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church was created at the Yaroslavl State Medical University. It is the interaction with state, social and confessional structures that allows to solve issues of practical implementation of the skills obtained by volunteers considering a wide range of community demands.

Keywords: hospital volunteering, social initiative, 'sisters of mercy', Yaroslavl State Medical University

Author contribution: Khokhlov AL, Zhbannikov PS, Zarov AY, Firsov DE, Shkurankov AV, Makarov SV — collection of statistical data, preparation of text.

✉ **Correspondence should be addressed:** Denis E. Firsov
Revolutsionnaya Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; f300670@mail.ru

Received: 06.10.2023 **Accepted:** 15.11.2023 **Published online:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.027

Социальное служение в современном мире не только сохраняет свою востребованность, но и принимает новые актуальные формы, оснащается технологическими возможностями, адаптируется к изменяющимся стандартам качества жизни и увеличивающимся запросам общества. При этом в целом неизменной остается концептуальная добровольческая основа этих начинаний, базирующаяся на универсальных принципах гуманизма, деятельного милосердия.

В практическом здравоохранении социально-ориентированная инициатива также

находит свое приложение. При этом в медицинской практике традиции волонтерства сохранили наиболее исторически востребованную форму непосредственного взаимодействия подготовленного добровольца с пациентом для осуществления дополнительного трудоемкого ухода. По-прежнему особенно актуален опыт больничного служения в отношении пациентов паллиативного статуса. Востребованность больничного служения осознается профессиональным медицинским сообществом, транслируется в информационном пространстве, позитивно воспринимается обществом в целом [1].

Проблемным аспектом активного массового привлечения волонтеров для выполнения задач, соотносимых с функциями, соответствующими обязанностям по должностям младшего медицинского персонала, является обеспечение уровня требуемой квалификации добровольцев. Помимо мотивации социального служения от них требуется владение специальными знаниями, позволяющими интегрировать повседневную заботу о пациентах в структуру медицинской помощи.

Решением данного вопроса представляются подготовка и переподготовка больничных волонтеров и специалистов различных уровней на базе медицинских образовательных организаций.

Растущая потребность практического здравоохранения в поддержании добровольческих инициатив обусловила организацию обучения младших медицинских сестер по уходу за больными (сестер милосердия) в Ярославском государственном медицинском университете.

Одним из этапов подготовки к реализации этой образовательной программы стало создание в ЯГМУ базовой кафедры паллиативной медицины на базе АНО ЦКБ Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви (г. Москва, зав. каф., директор и главный врач ЦКБ А. Ю. Заров). Опыт успешной подготовки в ЦКБ Святителя Алексия добровольцев для осуществления ухода за пациентами был взят за основу организации учебного процесса в ЯГМУ, специалисты ЦКБ активно подключились к практической реализации обучающих программ.

Старт подготовки сестер милосердия в Ярославском медицинском университете совпал с открытием «Сретенских чтений», посвященных памяти Святителя Луки (Войно-Ясенецкого) [2]. Конференция объединила представителей медицинской корпорации, специалистов социальной сферы и священнослужителей в обсуждении актуальных вопросов развития паллиативной медицины в России. Магистральной темой выступлений стало обсуждение перспектив альянса здравоохранения, общества и церкви. Участие конфессионального сообщества отразило важность обсуждения вопроса обеспечения не только физического комфорта, но и духовно-нравственного благополучия пациентов паллиативных отделений.

Взаимодействие ЯГМУ с министерствами здравоохранения, а также труда и социальной поддержки Ярославской области, Ярославской епархией Русской Православной Церкви придало образовательному проекту вуза региональное значение.

Важно отметить, что инициативу по получению дополнительных компетенций в сфере добровольчества первыми проявили студенты ЯГМУ. Всего в 2023 г. программу профессионального обучения «Младшая медицинская сестра по уходу» (программа подготовки) на базе Ярославского медицинского университета освоили 11 обучающихся по программе специалитета «Клиническая психология», 22 волонтера, рекомендованных Ярославской Епархией РПЦ, 60 обучающихся по направлению органов социальной защиты населения в рамках пилотного проекта по созданию системы долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами, нуждающимися в уходе.

Программа профессионального обучения «Младшая медицинская сестра по уходу» в ЯГМУ реализуется

в соответствии со ст. 73 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», Приказом Минпросвещения России от 26.08.2020 № 438 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по основным программам профессионального обучения», Правилами приема, установленными вузом.

Программа подготовки со сроком освоения 432 часа состоит из пяти модулей.

1. Теория и практика сестринского дела.
2. Безопасная среда для пациента и персонала.
3. Технологии оказания медицинских услуг.
4. Учебная практика — отработка практических навыков в аккредитационно-симуляционном центре.
5. Производственная практика (стажировка в медицинской организации).

По окончании обучения проводится квалификационный экзамен с представителями работодателя.

Объем практической подготовки (симуляционный курс в рамках учебной практики, производственная практика и практические занятия) составляет более 90% учебного времени.

Социальный запрос профильных региональных министерств и Ярославской Епархии РПЦ позволил учитывать при подготовке специалистов и волонтеров адресность их будущей деятельности, специфику конфессиональной и в целом культурной среды, в которой они будут работать.

Можно сделать вывод, что обращение к опыту больничного добровольчества, к традициям деятельного милосердия показывает, с одной стороны, насущную потребность современной отечественной медицины в поиске дополнительных ресурсов по обеспечению качественного ухода за пациентами, особенно находящимися в паллиативном статусе, и, одновременно, отражает духовную потребность общества в развитии социальных инициатив.

Обучение младших медицинских сестер по уходу за больными (сестер милосердия) в Ярославском государственном медицинском университете подтверждает, что решение вопроса восстановления в отечественном здравоохранении практики больничного добровольчества возможно при интеграции усилий всех заинтересованных сторон.

Взаимодействие вуза с государственными, общественными и конфессиональными структурами позволяет расширить сферу дальнейшей практической реализации волонтерами полученных навыков, помогает учитывать специфику их запросов, особенности мировоззренческих приоритетов, что, в свою очередь, стимулирует интерес обучающихся к образовательной программе.

Практика показывает, что «деятельное милосердие» — востребованная в современном обществе инициатива, для полноценной реализации которой необходимо участие всех заинтересованных сторон. Важна встречная активность по разработке курсов и их реализации со стороны академического образовательного сообщества, готовность отечественной высшей медицинской школы к включению задач поддержания практики больничного добровольчества в перспективный план развития.

По итогам первого года подготовки младших медицинских сестер по уходу за больными в ЯГМУ можно отметить стабильную заинтересованность в реализации курса Ярославской епархии, органов социальной

защиты населения Ярославской области, медицинских организаций.

Девиз давших старт инициативе Ярославского медицинского университета «Сретенских чтений», посвященных памяти Святителя Луки (Войно-Ясенецкого) —

«Образование, здоровье, милосердие» — отражает готовность к консолидации усилий представителей медицинского образования и практического здравоохранения, светского общества и конфессиональных объединений в решении общих актуальных социальных задач.

Литература

1. Ярославский медуниверситет начал подготовку сестер милосердия для помощи тяжело больным. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://tass.ru/v-strane/17025979>
2. «Сретенские чтения», посвященные развитию паллиативной медицины в России. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://ysmu.ru/press-center/news/2023/sretenskie-chteniya-v-yaroslavskom-gosudarstvennom-meditsinskom-universitete/>

References

1. Yaroslavskiy meduniversitet nachal podgotovku sester miloserdia dlya pomoshchi tyazhelo bol'nyim. Available from URL: <https://tass.ru/v-strane/17025979> Russian.
2. «Sretenskiye chteniya», posvyashchennyye razvitiyu palliativnoy meditsiny v Rossii. Available from URL: <https://ysmu.ru/press-center/news/2023/sretenskie-chteniya-v-yaroslavskom-gosudarstvennom-meditsinskom-universitete/> Russian.

ПРОГРАММЫ РАННЕГО ДОСТУПА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ БРИКС, ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА, СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ

В. В. Омеляновский^{1,2}, Н. П. Рукавицына¹ ✉, П. А. Мухортова¹, А. А. Кингшотт^{1,2}, С. И. Зинадинов¹, А. Г. Харитонов^{1,3}, Е. И. Минакова¹, Л. О. Крехтунова¹, В. О. Барышева¹

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, г. Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

Одной из основных задач здравоохранения является обеспечение своевременной доступности эффективных и безопасных лекарственных препаратов населению. Цель настоящего обзора заключается в оценке различных подходов, обеспечивающих ранний доступ к лекарственным препаратам в странах БРИКС (список участников по состоянию на 01.10.2023), а также в Европейском Союзе и Соединенных Штатах Америки. Данный этап жизненного цикла лекарственных препаратов тесно связан с дальнейшей траекторией их движения на рынке и скоростью доступа пациентам, а также отчасти и с вопросами финансирования и возмещения, которые напрямую определяют их доступность населению. В статье приведена информация об особенностях расширенного доступа для незарегистрированных лекарственных препаратов в рамках сострадательного использования и предоставления терапии в рамках программ раннего доступа, финансируемых фармацевтическими компаниями, а также отображены подходы ускоренной регистрации и регистрации лекарственных препаратов при ограниченных клинических данных. Описаны практики рассматриваемых стран по программам раннего доступа.

Ключевые слова: регистрация лекарственных препаратов, сострадательное использование, расширенный доступ, ускоренный доступ, ускоренная экспертиза, условная регистрация, научное консультирование, прорывная терапия, трансфер технологий

Вклад авторов: Омеляновский В. В. — редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Рукавицына Н. П. — обзор публикаций по теме статьи (РФ, США), написание текста статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Мухортова П. А. — обзор публикаций по теме статьи (РФ, ЕС), написание разделов, редактирование текста; Кингшотт А. А. — составление резюме, написание текста статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Зинадинов С. И. — обзор публикаций по теме статьи (ЮАР), написание разделов текста (ЮАР) и редактирование текста; Харитонов А. Г. — обзор публикаций по теме статьи (Индия), написание разделов текста (Индия), редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Минакова Е. И. — обзор публикаций по теме статьи (Бразилия), написание разделов текста (Бразилия) и редактирование текста; Крехтунова Л. О. — обзор публикаций по теме статьи (КНР), написание разделов текста (КНР), редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Барышева В. О. — редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Надежда Петровна Рукавицына
Хохловский пер., д. 10, стр. 5, г. Москва, 109028, Россия; rukavitsyna@rosmedex.ru

Статья поступила: 31.10.2023 **Статья принята к печати:** 12.11.2023 **Опубликована онлайн:** 27.11.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.029

MEDICINAL PRODUCT EARLY ACCESS PROGRAMS: EXPERIENCE OF THE BRICS GROUP, EUROPEAN UNION, AND UNITED STATES OF AMERICA

Omelyanovskiy VV^{1,2}, Rukavitsyna NP¹ ✉, Mukhortova PA¹, Kingshott AA^{1,2}, Zinadinov SI¹, Kharitonova AG^{1,3}, Minakova EI¹, Krekhtunova LO¹, Barysheva VO^{1,2}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ First Moscow State Medical University named after Sechenov IM (Sechenov University), Moscow, Russia

Timely accessibility of effective and safe medicinal products is one of the main tasks of healthcare. The goal of the present review is to assess various approaches that provide an early access to medicinal products within the BRICS group (list of participants as of 01.10.2023), European Union and United States of America. The stage of the life cycle of medicinal products is closely associated with their further movement in the market, patient access rate, and partially with the issues of their financing and reimbursement, which directly influence their affordability for population. The article contains data about the specifics of expanded access to unregistered medicinal products used on a compassionate basis and presenting therapy under early access programs financed by pharmaceutical companies; it also describes approaches to accelerated registration and registration of medicinal products in case of limited clinical data. Experience of the reviewed countries in early access programs is described.

Key words: regulatory approval of drugs, compassionate use, expanded access, expedited access, accelerated expertise, conditional registration, scientific advice, breakthrough therapy, technology transfer

Author contribution: Omelyanovskiy VV — text editing, preparing the manuscript for publication; Rukavitsyna NP — review of publications related to the article topic (RF, USA), writing an article, text editing, preparing the manuscript for publication; Mukhortova PA — review of publications related to the article topic (RF, EU), writing sections, text editing; Kingshott AA — writing an abstract, writing an article, text editing, preparing the manuscript for publication; Zinadinov SI — review of publications related to the article topic (South Africa), writing text sections (South Africa) and text editing; Kharitonova AG — review of publications related to the article topic (India), writing sections (India), text editing, preparing the manuscript for publication; Minakova EI — review of publications related to the article topic (Brazil), writing sections of the (Brazil) and text editing Krekhtunova LO — review of publications related to the article topic (China), writing text sections (China), text editing, preparing the manuscript for publication; Barysheva VO — text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nadezhda P. Rukavitsyna
Khokhlovsky per., 10, str.5, Moscow, 109028, Russia; rukavitsyna@rosmedex.ru

Received: 31.10.2023 **Accepted:** 12.11.2023 **Published online:** 27.11.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.029

Обеспечение здоровья населения является одним из приоритетных направлений государственной политики различных стран мира. Вместе с тем, своевременное предоставление лекарственных препаратов (ЛП) населению представляет собой ключевую задачу системы здравоохранения [1]. Процесс создания и вывода на рынок оригинальных ЛП сопряжен с колоссальными трудовыми, временными и ресурсными затратами. Так, от 10 до 15 лет может потребоваться для регистрации новой молекулы после ее открытия, а затраты могут варьировать в размере от 160 млн. долларов до 4,56 млрд. долларов в зависимости от терапевтической области применения и особенностей производства ЛП [2]. Таким образом, пациенты получают возможность применять ЛП после долгих лет их разработок и вывода в обращение.

В мировой практике существуют различные меры по ускорению доступа к пациентам инновационных ЛП, применяемых в области наиболее значимых нозологий, которые представлены программами раннего доступа. Среди них можно выделить следующие направления.

1. **Обеспечение доступности ЛП до начала коммерческого обращения (расширенный доступ/согласительное использование)** [3].
2. **Ускорение доступа в рамках регистрационных процедур:**
 - а) научное консультирование на различных пререгистрационных этапах жизненного цикла ЛП;
 - б) сокращение сроков проведения регистрационных процедур;
 - в) механизмы регистрации на основании ограниченных клинических данных.

Целью данных программ, с одной стороны, является предоставление пациенту необходимого лечения, а с другой — обеспечение безопасности и эффективности проводимой терапии. Стоит отметить, что ЛП в необходимом объеме становятся доступны населению только после получения одобрения на государственное финансирование. На сегодняшний день вопросы обеспечения новых ЛП на национальном уровне преимущественно поднимаются на пострегистрационном этапе, но могут быть рассмотрены также и параллельно для последующего ускорения внедрения в клиническую практику. Другими словами, рассматриваемые в данной статье меры раннего доступа являются первым этапом в обеспечении пациентов необходимыми ЛП.

В рамках данного обзора будут рассмотрены различные практики по обеспечению более быстрого доступа ЛП на рынок в России, а также других странах БРИКС (англ. BRICS — сокращение от Brazil, Russia, India, China, South Africa) — межгосударственное объединение пяти государств: Бразилии, России, Индии, Китайской Народной Республики (КНР), Южно-Африканской Республики (ЮАР); Европейского союза (ЕС) и Соединенных Штатов Америки (США).

ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА (СОГЛАСИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ)

Расширенный доступ, также называемый «согласительным использованием» (от англ. Compassionate Use), дает пациентам возможность получить лечение ЛП на разных этапах жизненного цикла ЛП. В рамках программ расширенного доступа пациентам могут быть предоставлены ЛП, исследуемые в ходе клинических исследований (КИ), или ЛП, прошедшие оценку эффективности и безопасности в рамках КИ, но находящиеся в процессе рассмотрения

заявки на регистрацию, или ЛП, уже ожидающие разрешения на обращение после одобрения регистрации. Таким образом, данные программы позволяют пациентам использовать незарегистрированные ЛП, а также зарегистрированные до их одобрения для коммерческого обращения и в некоторых странах — до получения одобрения на возмещение. Программы согласительного использования могут быть применены только для тех ЛП, которые способны помочь пациентам с угрожающими жизни, длительными или серьезно инвалидизирующими заболеваниями, для которых на данный момент отсутствует лечение или имеется неудовлетворенная медицинская потребность [3, 4, 5].

Следует отметить, что программы расширенного доступа отличаются от КИ прежде всего целью проведения, которая заключается в предоставлении пациенту необходимого лечения в условиях неудовлетворенной медицинской потребности и не предполагает сбор информации об эффективности терапии, как в КИ. Однако данные о нежелательных явлениях проводимого лечения должны быть зафиксированы в рамках правил по фармаконадзору, а в некоторых случаях в ходе предоставления ЛП по программам расширенного доступа, спонсируемым фармацевтическими компаниями, проводится дополнительный сбор данных по эффективности и безопасности применения ЛП с целью его дальнейшего продвижения при выводе на рынок [6]. Первичное назначение ЛП пациенту осуществляет врач на основании клинической ситуации, а регуляторный орган каждой отдельной страны в соответствии с национальным законодательством выносит решение о возможности ввоза незарегистрированного ЛП и его применения у пациента. Инициатором программы расширенного доступа может быть врач или группа врачей, производитель ЛП или уполномоченный национальный регуляторный орган [3, 4]. При этом этический комитет вовлекается в процесс принятия решения о необходимости предоставления ЛП в рамках программ расширенного доступа только в некоторых странах (США, Испания и Италия) [7].

Программы расширенного доступа могут быть представлены различными вариантами в рассматриваемых странах и могут быть разделены следующим образом:

- разрешают использование незарегистрированных ЛП, однако только для определенной когорты/группы пациентов (США, Германия);
- разрешают использование среди индивидуальных пациентов (страны БРИКС, большинство стран ЕС, США).

Следует отметить, что программы расширенного доступа представлены во всех анализируемых странах [3, 8, 9, 10, 11]. Так, например, в России ввоз незарегистрированного ЛП возможен пациентам или группе пациентов по жизненным показаниям при наличии решения врачебной комиссии и получения разрешения на ввоз со стороны уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании соответствующего заявления [12]. В Индии ввоз незарегистрированных ЛП для лечения пациента возможен на основании персональной заявки от пациента или больницы. К примеру, данный механизм был реализован для обеспечения пациентов, страдающих резистентной формой туберкулеза, ЛП бедаквилин и деламанид [13]. В Бразилии введена дополнительная программа раннего доступа для инновационных ЛП, позволяющая пациентам после окончания КИ, но до регистрации ЛП в стране, продолжать начатую терапию [14, 15, 16].

ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ДОСТУПА

На сегодняшний день не существует абсолютно одинаковых регуляторных систем, но процедуры ускоренного доступа в рассматриваемых странах часто перекликаются как терминологически (в названиях), так и по используемым в них подходам. Стоит отметить, что совпадение названий некоторых программ не означает их смысловую идентичность (рис.).

НАУЧНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ НА РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫХ ЭТАПАХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ЛП

В России как члене Евразийского экономического союза (ЕАЭС), согласно статье 26 Решения № 78, предусмотрены научные и предрегистрационные консультации уполномоченными органами или экспертными организациями государств-членов по запросу заявителя. Консультации проводятся до подачи заявления на регистрацию ЛП по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, доклинических и клинических испытаний (ДКИ и КИ), аспектам процедуры регистрации и по многим другим вопросам. Также в России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека» создан центр трансфера медицинских технологий, цель которого заключается в осуществлении содействия разработчикам лекарственных средств (ЛС) и методов в сфере охраны здоровья [17].

Практика научного консультирования также встречается в Бразилии, ЮАР, КНР, где осуществляется основным органом по регулированию обращения лекарственных препаратов. Целью проведения консультации с соответствующим органом является рассмотрение и согласование формата заявки, обсуждение технических

вопросов подачи досье на регистрацию и подходов к регистрации [18, 19, 20].

Среди рассматриваемых стран наиболее долгий опыт экспертизы в проведении научного консультирования представлен в США и ЕС. В США практикой научного консультирования с 2009 г. занимается FDA, в ЕС с 1995 г. — EMA. Кроме того, начиная с 2006 г., доступна процедура параллельного консультирования с двумя агентствами EMA с FDA [21].

В FDA существует четыре типа консультаций, для каждого из которых строго определен круг рассматриваемых вопросов [22].

В рамках EMA существует Целевая группа по инновациям (от англ. Innovation Task Force, ITF), обеспечивающая возможность неформального раннего диалога с заявителями [23].

Также с 2016 г. в ЕС существует программа *PRIME* для поддержки разработки ЛС, предназначенных для терапии заболеваний, для которых на данный момент не существует достаточного количества терапевтических опций. Программа предполагает расширенное взаимодействие и ранний диалог с разработчиками перспективных ЛС для оптимизации планов разработки и ускорения оценки при регистрации [24]. Результаты работы программы показывают, что успешная условная регистрация 8 ЛП, участвовавших в программе PRIME, предоставила возможность пациентам получить их в среднем на 3,75 года раньше, чем если бы регистрация проводилась по стандартной процедуре [25].

Также следует отметить, что с июля 2017 г. возможны и параллельные консультации EMA с Европейской сетью по оценке технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA). Эта процедура заменяет параллельную процедуру научного консультирования органами EMA и EUnetHTA,

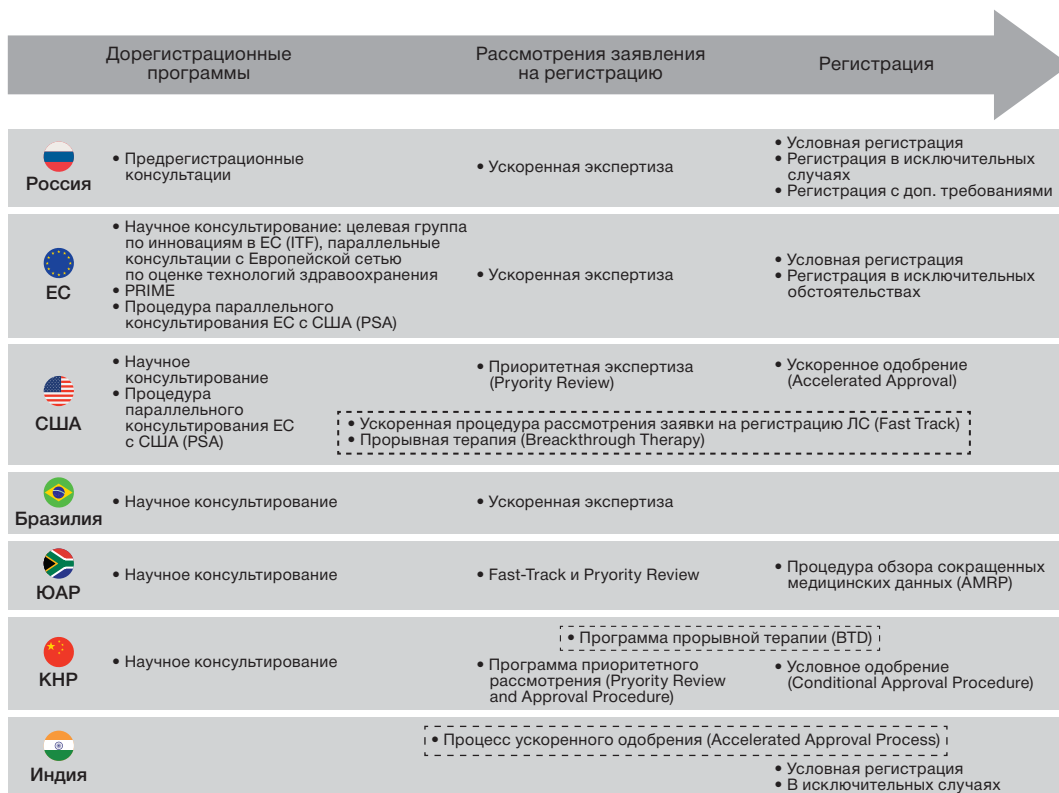


Рис. Программы ускоренного доступа в странах БРИКС, Европейском союзе (ЕС), Соединенных Штатах Америки (США) (пунктиром объединены программы, сочетающие несколько подходов)

при которой разработчики ЛП должны обращаться в агентства по оценке технологий здравоохранения государств — членов ЕС индивидуально. Результаты проведенного консультирования затем используются для информирования о возмещении затрат на лечение и цене разрешенного ЛП на национальном уровне [26].

ПРОГРАММЫ С СОКРАЩЕННЫМИ СРОКАМИ ПРОВЕДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

Одна из самых очевидных опций ускорения доступа ЛП пациентам — непосредственное сокращение сроков процедур регистрации.

В США данная опция предусмотрена в программе *приоритетной экспертизы* (от англ. **Priority Review**), в рамках которой происходит рассмотрение заявки (ускорение проверки FDA заполнения заявки на регистрацию нового ЛС) в течение шести месяцев по сравнению с 10 месяцами при стандартном рассмотрении.

Возможность прохождения этой программы, при соблюдении условий участия в ней, заложена также в программу *ускоренной процедуры рассмотрения заявки на регистрацию ЛС* (от англ. **Fast Track**). Цель данной программы: облегчение разработки и ускорение процесса регистрации ЛП, используемых для лечения серьезных заболеваний и предназначенных для применения в области неудовлетворенных медицинских потребностей.

С момента получения ЛП статуса Fast Track появляется возможность использовать преференции данной программы, такие как:

- 1) консультации с регулятором (FDA);
- 2) участие в программе *ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval**) (описана далее);
- 3) сокращение сроков регистрационных процедур, за счет последовательной экспертизы, а также возможности участия в программе *приоритетной экспертизы* (от англ. **Priority Review**) [27].

В ЕС подобная программа доступна при комбинации программ регистрации ЛП, основанных на ограниченном числе данных, с *ускоренной экспертизой* ЛП при регистрации. ЕМА предлагает особо значимым ЛП возможность прохождения ускоренной экспертизы (150 дней). Стандартная централизованная процедура может занять до 210 дней (не считая времени, отводимого на предоставление заявителем дополнительной информации) [28].

В странах БРИКС программы ускоренного доступа представлены различными типами. Ситуация с программами раннего доступа в России наиболее близка подходам, используемым в ЕС, и подобная программа доступна при комбинации ускоренной экспертизы ЛП с программами регистрации ЛП, основанными на ограниченном числе данных. С 2022 г., согласно Решению № 78, существует возможность использования ускоренной экспертизы при регистрации для орфанных, педиатрических ЛП и ЛП, представляющих особую значимость для здоровья населения, с регистрацией в референтном государстве не более 100 рабочих дней, что на 40 рабочих дней меньше, чем при стандартных процедурах регистрации [29].

В Бразилии ЛП проходят процедуру ускоренного одобрения, регламентируемого резолюцией RDC 204/2017 для общих нозологий (критерием отбора служат трудно поддающиеся лечению изнурительные заболевания, состояния, возникающие в результате чрезвычайных ситуаций, «забытые» тропические заболевания и пр.)

и резолюцией RDC 205/2017 — для орфанных заболеваний. Сроки регистрации КИ могут быть сокращены до 60 дней [30, 31].

В Индии аналогичная программа называется *процессом ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval Process**). Для ЛП, попадающих под условия данной программы, помимо сокращенных сроков регистрации, предусмотрена возможность использовать клинически обоснованные суррогатные точки. Тип информации, необходимой для принятия решения Центральной организацией по стандартному контролю за лекарственными средствами (от англ. Central Drug Standard Control Organization, CDSCO), зависит от стадии разработки ЛП. По данной программе во время пандемии были зарегистрированы в стране несколько вакцин от COVID-19 [32, 33].

В Китае для ускорения процесса регистрации ЛП используется программа *приоритетного рассмотрения* (от англ. **Priority Review and Approval Procedure**). Более короткие сроки рассмотрения позволяют сократить сроки ожидания в процессе подачи заявки на получение регистрационного удостоверения. Регулирующими органами являются Национальное управление медицинской продукции (от англ. National Medical Products Administration, NMPA) и Центр оценки и исследования ЛС (от англ. Center for Drug Evaluation, CDE) [34]. В данной программе могут участвовать препараты для неотложной клинической помощи, инновационные ЛП и многие другие ЛП, указанные NMPA [35].

В ЮАР присутствуют две схожие программы раннего доступа — *ускоренный процесс рассмотрения* (от англ. Expedited review process, Fast-Track) и *приоритетная экспертиза* (от англ. Priority Review), целью которых является ускорение регистрации отдельных ЛС, обладающих важным терапевтическим эффектом и необходимых в экстренном порядке для решения основных проблем здравоохранения. Fast-Track регулируется Советом по контролю за лекарственными средствами (от англ. Medicines Control Council, MCC). Процедура предусмотрена для ЛС, включенных в список основных ЛС (от англ. Essential Drugs List, EDL), и новых химических соединений, которые являются необходимыми для национального здравоохранения, но не входят в список основных ЛС. Priority Review регулируется Южноафриканским органом по регулированию продуктов медицинского назначения (от англ. South African Health Product Regulatory Authority, SAHPRA). Действие распространяется на ЛС, которые: восполняют неудовлетворенную медицинскую потребность; демонстрируют значительное терапевтическое преимущество по безопасности или эффективности по сравнению с существующими опциями терапии; направлены на лечение угрожающих жизни или вызывающих серьезные осложнения состояний и орфанных заболеваний; необходимы для экстренных ситуаций в области общественного здравоохранения и здоровья животных; являются национальным приоритетом, определяемым Национальным министерством здравоохранения.

Целевое время рассмотрения заявок, поданных по данным программам, составляет 250 календарных дней [36, 37]. Следует отметить, что среднее время одобрения ускоренных заявок, одобренных в 2015, 2016 и 2017 гг., составило 1218, 921 и 609 календарных дней соответственно [36].

Еще одна программа ускоренного доступа, встречающаяся в США и Китае: *прорывная терапия* (от англ.

Breakthrough Therapy в США и **Breakthrough Therapy Drug Procedure, BTD** в Китае), которая ускоряет разработку и рассмотрение инновационных препаратов, направленных на профилактику и лечение серьезных заболеваний, опасных для жизни или заболеваний, существенно влияющих на качество жизни, для которых не существует эффективных вариантов профилактики и лечения.

Инициатором участия в США в данной программе может стать как сама фармацевтическая компания, так и FDA. Для данной программы предварительные клинические данные должны указывать на то, что ЛП обладает существенными преимуществами по сравнению с доступной терапией в отношении клинически значимой конечной точки (конечных точек) [38].

Примером ЛП, зарегистрированного в 2022 г., прошедшего по данной программе, может быть «Спесолимаб» (ТН Спивиго, SPEVIGO) для лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза у взрослых, который является первым одобренным ЛП для лечения данной нозологии [39].

В Китае данная процедура предусматривает: получение рекомендаций от CDE (NMPA) через специальный канал взаимодействия во время КИ (снижает возможные риски и позволяет лучше понять ожидания регулирующего органа); право исследуемого ЛП на приоритетное рассмотрение во время подачи заявки на получение регистрационного удостоверения (значительно уменьшает сроки рассмотрения); сокращение времени клинической разработки и утверждения регистрационного удостоверения [35].

Таким образом, все рассматриваемые в данной работе страны предусматривают опцию сокращения сроков регистрации в индивидуальных либо в комбинированных программах для определенных категорий ЛП.

ПРОГРАММЫ С РЕГИСТРАЦИЕЙ, ОСНОВАННОЙ НА ОГРАНИЧЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Следующий блок программ, ускоряющий доступ ЛП пациентам, направлен на возможность использования при их регистрации ограниченных в той или иной мере клинических данных по эффективности и/или безопасности, при невозможности их предоставления в принципе (например, в случае орфанных заболеваний) либо по причине неоконченных КИ.

В США данная опция предусмотрена в программе *ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval**). Ее цель: обеспечение доступа на рынок ЛП на основании суррогатных исходов, которые рассматриваются как обоснованные с точки зрения подтверждения вероятной пользы для пациента, что дает возможность ускорения процесса КИ за счет разрешения на завершение испытаний до возникновения тяжелых клинических исходов. В 2022 г. с использованием данной программы был зарегистрирован ЛП «Адаграсиб» для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, при наличии KRAS G12C-мутации. Показание для данного ЛП было одобрено на основании результатов, полученных по таким исходам, как частота объективного ответа и продолжительность ответа. Дальнейшая возможность использования данного ЛП будет зависеть от результатов подтверждающих исследований [40].

В ЕМА существует две программы в данном направлении, в зависимости от возможности предоставления полных данных после регистрации ЛП, —

условная регистрация и регистрация в исключительных обстоятельствах. Первая применяется в том случае, если после регистрации планируется предоставить полный объем данных (например, после завершения КИ). Так могут быть зарегистрированы [41]:

- ЛП, предназначенные для лечения, профилактики или медицинской диагностики тяжелых изнуряющих заболеваний или заболеваний, угрожающих жизни;
- ЛП для применения в чрезвычайных ситуациях, угрожающих общественному здоровью;
- орфанные ЛП.

За 10-летний период существования программы (с 2006 по 2016 г.) в рамках условной регистрации было зарегистрировано 30 регистрационных удостоверений, из которых 11 были преобразованы в «стандартные», 2 были отозваны по коммерческим причинам, а остальные 17 остаются условными [41].

Как и в случае с любым ЛП, если новые данные показывают, что преимущества препарата больше не перевешивают его риски, ЕМА может принять регуляторные меры, например, приостановить или отозвать разрешение на продажу [41]. При этом также возможно прекращение действия регистрации по решению заявителя (по коммерческим причинам). Так, «Бетибеглоген аутотемцел» (ТН Зитегло, ZYNTEGLO) для лечения бета-талассемии был условно зарегистрирован в 2019 г., изначальная продолжительность действия условной регистрации составила год. Впоследствии регистрация была продлена еще на год в 2020 и 2021 гг., однако в 2022 г. компания Bluebird Bio B. V. уведомила Европейскую комиссию о решении навсегда прекратить действие разрешения на продажу препарата по коммерческим причинам [42].

Ситуации, в которых возможна регистрация в исключительных обстоятельствах, включают в себя следующее:

- распространенность показания ЛП настолько низкая, что от заявителя обоснованно невозможно ожидать предоставления исчерпывающих данных;
- при нынешнем состоянии научных знаний исчерпывающая информация не может быть предоставлена;
- сбор информации противоречит общепринятым принципам медицинской этики.

Таким образом, основное отличие регистрации в исключительных обстоятельствах от условной регистрации в том, что условная регистрация предполагает дополнение данных по мере завершения КИ и дальнейшую замену условной регистрации на стандартную, в то время как регистрация в исключительных обстоятельствах дополнения данных не предполагает [28].

Примером ЛП, зарегистрированным в исключительных обстоятельствах, является ЛП «Дефибритид» (ТН Дефителлио, DEFITELIO), применяющийся при тяжелой венно-окклюзивной болезни у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на невозможность проведения сравнительного плацебо-контролируемого исследования, компания провела сравнение с историческим контролем, в ходе которого была доказана эффективность предлагаемого препарата по критерию общей выживаемости [5].

В России наднациональное законодательство содержит следующие программы данного типа:

- 1) регистрацию ЛП с установлением дополнительных требований;

- 2) регистрацию ЛП в исключительных случаях;
- 3) условную регистрацию ЛП.

Так, возможным *дополнительным требованием* может быть проведение пострегистрационных исследований безопасности ЛП, при необходимости — исследований различных аспектов эффективности ЛП, которые не могут быть исследованы до начала реализации ЛП.

Подходы к регистрации ЛП в *исключительных случаях* (инициатор: заявитель), а также к *условной регистрации ЛП* (инициатор: заявитель либо уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства) в России аналогичны принципам, применяемым в ЕС. Для всех указанных ЛП польза для здоровья населения от незамедлительной их регистрации должна перевешивать риск, связанный с отсрочкой предоставления дополнительных данных [29].

Пример ЛП, зарегистрированного по программе условной регистрации: «Тисагенлеклейцел» (ТН Кимрая) — первый зарегистрированный в РФ высокотехнологичный ЛП для CAR-T-клеточной терапии в онкологии [43].

В Индии предусмотрена *условная регистрация* по инициативе спонсора или заявителя, а также она распространяется на те ЛП, при применении которых наблюдается существенное снижение частоты побочных реакций, ограничивающих лечение, и повышение приверженности пациентов, что, как ожидается, приведет к ускоренному достижению клинически важных исходов. Отдельно для орфанных ЛП предусмотрена ускоренная экспертиза и допускается предоставление результатов не всех фаз КИ. Обязательным условием является дальнейшее предоставление результатов пострегистрационных исследований. Оценивает предоставленную информацию, как и при других программах ускоренной регистрации, CDSCO [32, 44].

В Индии также существует аналог программы регистрации ЛП в *исключительных случаях*. Распространяется она на ЛП, которые разработаны для использования в чрезвычайных ситуациях. Используется программа по просьбе спонсора или заявителя в случаях, когда доклинические данные подтверждают эффективность препарата, КИ провести невозможно и отсутствует общепринятая устоявшаяся стратегия терапии в данных случаях. Такое разрешение может быть использовано только один раз. Продление одобрения возможно только после того, как будет подготовлен подробный отчет об эффективности данного вмешательства [32].

В Китае программа *условного одобрения (от англ. Conditional Approval Procedure)* позволяет производителям проводить более частые встречи с регулирующими органами, сократить продолжительность рассмотрения препарата и получить разрешение на основе суррогатных конечных точек или несравнительных исследований до завершения подтверждающего испытания [45, 46]. ЛП могут быть одобрены при условии, что исследования будут завершены после выхода на рынок, если эффективность препарата будет продемонстрирована на ранних стадиях [47].

В ЮАР также возможно зарегистрировать ЛП на основании неполных клинических данных при применении *процедуры обзора сокращенных медицинских данных* (от англ. Abbreviated medicine review process, AMRP). Программа создана для ограничения времени оценки фармацевтической продукции, зарегистрированной в странах с признанными в SAHPRA регулирующими органами (от англ. recognised registering authorities, RAA), например, США (FDA), Канада (Министерство

здравоохранения) и другие, при условии, что отчет об оценке ЛП легкодоступен [37].

Таким образом, идея использования неполных клинических данных в той или иной степени присутствует во всех регистрационных системах и позволяет значительно ускорить процесс разработки и доступа различных категорий ЛП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

В качестве дополнительных мер можно выделить процедуры, которые государства разрабатывают и применяют в различных чрезвычайных ситуациях.

В России это различные Постановления Правительства, касающиеся обращения ЛС, которые значительно сократили период, необходимый для доступа ЛП на рынок (ПП № 441 и 593). Принятие данных постановлений было необходимо в связи с началом пандемии коронавируса (2020 г.), а также с введением в отношении РФ ограничительных мер экономического характера (2022 г.). Вышеуказанные Постановления предусматривают возможность регистрации, которая осуществляется Министерством здравоохранения России, в срок, не превышающий 20 рабочих дней и 60 рабочих дней [48, 49].

В качестве дополнительных программ в Китае предусмотрена *специальная процедура (от англ. Special Review and Approval Procedure)*. При возникновении чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения на основании решения NMPA проводятся специальная экспертиза и одобрение соответствующих лечебно-профилактических препаратов. Использование ЛП, включенных в специальную процедуру, может быть ограничено в установленные сроки, исходя из конкретных потребностей в профилактике заболеваний и борьбе с ними [35].

В Бразилии при выводе вакцин COVID-19 для широкого применения сократили время рассмотрения заявки на проведение КИ с 180 дней до 72 ч, рассмотрение регистрационного досье такой вакцины — с 120–360 дней до 60 [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение и ускорение доступа к лекарственной терапии играют важнейшую роль в лечении пациентов, столкнувшихся с жизнеугрожающими заболеваниями и/или заболеваниями, существенно снижающими качество жизни. Возможность предоставления незарегистрированных ЛП в рамках сострадательного использования пациентами представлена во всех изучаемых странах несмотря на существующие ограничения в проработке нормативно-правовых документов. Механизмы поддержки разработки ЛП и их регистрации с использованием уменьшенных сроков рассмотрения заявки, а также регистрации на основании ограниченного количества данных, в свою очередь, позволяют существенно сокращать время до получения разрешения на обращение, при этом регуляторные органы применяют различные дополнительные меры по контролю эффективности и безопасности таких ЛП. Возможности ускоренной и/или условной регистрации также представлены во всех указанных странах, однако их число, разнообразие и дополнительные требования, предъявляемые регуляторами к ЛП, зарегистрированным по данным процедурам, во многом определяются социально-экономическим контекстом

проанализированных стран. Также стоит отметить, что текущая практика показывает немаловажную роль раннего научного консультирования, особенно при его одновременном осуществлении со стороны регуляторных органов, выдающих рекомендации о регистрации ЛП,

и агентств по оценке технологий здравоохранения для последующего внедрения в клиническую практику и, как правило, принятие решений о государственном финансировании и получении действительного доступа ЛП для пациентов.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 N 66 (ред. от 13.07.2021) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации". КонсультантПлюс.
2. Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021; 39 (11):1243–1269. PubMed PMID: 34368939.
3. Watson T. A Global Perspective on Compassionate Use and Expanded Access. *Ther Innov Regul Sci*. 2017; 51 (2): 143–145. PubMed PMID: 30231725.
4. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. *Perspect Clin Res*. 2016; 7 (1): 4–8. PubMed PMID: 26955570.
5. EMA. Defitelio European Medicines Agency. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio> (дата обращения: 05.06.2023).
6. Sarp S, Reichenbach R, Aliu P. An approach to data collection in compassionate use/managed access. *Front Pharmacol*. 2022; 13:1095860. PubMed PMID: 36605403.
7. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 136. PubMed PMID: 28735571.
8. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en-0.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
9. Han B, Ji J, Zhang B, Bai H, Zhou D, Feng F, et al. The first successful expanded compassionate use of Iptacopan in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022; 101 (11): 2537–2539. PubMed PMID: 35965286.
10. Act to provide for the registration of drugs intended for human use, Government gazette extraordinary № 1171, 1965.
11. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, Lemery S. Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Mar 1;51(2):177–179. PubMed PMID:28553565.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 04.08.2023) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023). КонсультантПлюс.
13. Shetty YC, Brahma S, Manjesh PS. Compassionate drug use: Current status in India. *Perspect Clin Res*. 2020; 11 (1): 3–7. PMID: 32154142.
14. Expanded Access, Compassionate Use and Post-study Drug Supply Programs in Brazil. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/Expanded-Access-Compassionate-Use-and-Post-Study-Drug-Supply-Programs-Brazil.sd_.pdf
15. Resolution of the Collegiate Board. RDC 38/2013. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html
16. Resolution of the Collegiate Board. RDC 336/2020. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-336-de-30-de-janeiro-de-2020-240823596>.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2022 N 40 "О центре трансфера медицинских технологий". КонсультантПлюс.
18. Guideline for pre-registration consultation meeting of 2022, SAPHGL-PEM-BIO-03_v3 (September 15, 2022).
19. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Ortiz S, Nevado A, Cozzi V. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 PubMed PMID: 37682461.
20. National Medical Products Administration. Business consultation related to drug registration application communication meeting. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://zwfw.nmpa.gov.cn/web/taskview/11100000MB0341032Y100207203100001>.
21. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Меркулов ВА. Мировая практика научного консультирования по вопросам разработки и регистрации инновационных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021; 21 (3): 167–177.
22. FDA. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice. U. S. Food and drug administration. 2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/media/94850/download> (дата обращения: 05.10.2023).
23. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf (дата обращения: 05.10.2023).
24. EMA. PRIME: priority medicines. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (дата обращения: 05.10.2023).
25. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf.
26. Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-ema/hta-body-htab-scientific-advice-interim-period_en.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
27. FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions. Drugs and Biologics. U. S. Food and drug administration 2023. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf> (дата обращения: 05.10.2023).
28. EMA. Pre-authorisation guidance. European Medicines Agency. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> (дата обращения: 11.03.2023).
29. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения", КонсультантПлюс.
30. Resolution of the Collegiate Board. RDC 204/2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094 (дата обращения: 09.03.2023).
31. Resolution of the Collegiate Board. RDC 205/2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
32. The draft of the New Drugs and Clinical Trials Rules, 2018, Pub. L. No. D. L.-33004/99 (March 19, 2019).
33. Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. *Perspect Clin Res*. 2023;14 (2): 49–55. PubMed PMID: 37325578.

34. Macabeo B, Wilson L, Xuan J, Guo R, Atanasov P, Zheng L, François C, Laramée P. Access to innovative drugs and the National Reimbursement Drug List in China: Changing dynamics and future trends in pricing and reimbursement. *J Mark Access Health Policy*. 2023; 11 (1): 2218633. PubMed PMID: 37325810.
35. Decree of the State Administration for Market Regulation No. 27. The Provisions for Drug Registration, adopted at the first executive meeting of the State Administration for Market Regulation on January 15, 2020, is hereby promulgated and shall come into force as of July 1, 2020.
36. Keyter A, Banoo S, Salek S, Walker S. The South African Regulatory System: Past, Present, and Future. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1407. PubMed PMID: 30618735.
37. Medicines control council, 2.01_General_information_Jul12_v8_showing_changes.docx (August 2012).
38. Breakthrough Therapy FDA. U. S. Food and drug administration. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>, (дата обращения: 05.10.2023).
39. FDA. SPEVIGO®. U. S. Food and drug administration. 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf (дата обращения: 05.10.2023).
40. Kesselheim AS, Darrow JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (1): 29–36. PubMed PMID: 25670381.
41. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
42. EMA. Zynteglo. European Medicines Agency. 2019. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo> (дата обращения: 05.06.2023).
43. ЕАЭС. Кимря. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=60dc56f1fb44f1334e36f083&codeId=P.MM.01> (дата обращения: 06.10.2023).
44. Jain P, Chauhan R. India's New Drugs and Clinical Trials Rules: An Industry Perspective. *Regulatory Focus*. Regulatory Affairs Professionals Society, 2019.
45. Luo X, Du X, Huang L, Guo Q, Lv X, Wang C et al. Evidence of pre-approval clinical trial supporting the granted conditional approval for novel cancer drugs in China between 2015 and 2022. *EClinicalMedicine*. 2023; 63: 102177. PubMed PMID: 37662522.
46. Sam Bean. What early access opportunities exist for innovative products in China? 2023.
47. China Adopts Revised Drug Administration Law (September 9, 2019).
48. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 "Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов." КонсультантПлюс.
49. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N 593 "Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера." КонсультантПлюс.
50. Fast track registration of COVID-19 in Brazil. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/FAST-TRACK-REGISTRATION-OF-COVID-19-VACCINES-IN-BRAZIL.pdf> (дата обращения: 20. 09.2023).

References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 N 66 (ред. от 13.07.2021) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации". КонсультантПлюс.
2. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021; 39 (11):1243–1269. PubMed PMID: 34368939.
3. Watson T. A Global Perspective on Compassionate Use and Expanded Access. *Ther Innov Regul Sci*. 2017; 51 (2): 143–145. PubMed PMID: 30231725.
4. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. *Perspect Clin Res*. 2016; 7 (1): 4–8. PubMed PMID: 26955570.
5. EMA. Defitelio. European Medicines Agency. 2018. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio> (accessed: 05.06.2023).
6. Sarp S, Reichenbach R, Aliu P. An approach to data collection in compassionate use/managed access. *Front Pharmacol*. 2022; 13:1095860. PubMed PMID: 36605403.
7. Boryowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 136. PubMed PMID: 28735571.
8. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en-0.pdf (accessed: 09.03.2023).
9. Han B, Ji J, Zhang B, Bai H, Zhou D, Feng F, et al. The first successful expanded compassionate use of Iptacopan in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022; 101 (11): 2537–2539. PubMed PMID: 35965286.
10. Act to provide for the registration of drugs intended for human use, Government gazette extraordinary № 1171, 1965.
11. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, Lemery S. Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Mar 1;51(2):177–179. PubMed PMID:28553565.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-FZ (ред. от 04.08.2023) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023), КонсультантПлюс.
13. Shetty YC, Brahma S, Manjesh PS. Compassionate drug use: Current status in India. *Perspect Clin Res*. 2020; 11 (1): 3–7. PMID: 32154142.
14. Expanded Access, Compassionate Use and Post-study Drug Supply Programs in Brazil. Available from URL: https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/Expanded-Access-Compassionate-Use-and-Post-Study-Drug-Supply-Programs-Brazil.sd_.pdf
15. Resolution of the Collegiate Board. RDC 38/2013. Available from URL: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html.
16. Resolution of the Collegiate Board. RDC 336/2020. Available from URL: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-336-de-30-de-janeiro-de-2020-240823596>.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2022 N 40 "О центре трансфера медицинских технологий". КонсультантПлюс.
18. Guideline for pre-registration consultation meeting of 2022, SAHPGL-PEM-BIO-03_v3 (September 15, 2022).
19. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Ortega S, Nevado A, Cozzi V. Comparison of the Latin America Regulation

- Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 PubMed PMID: 37682461.
20. National Medical Products Administration. Business consultation related to drug registration application communication meeting. Available from URL: <https://zwwf.nmpa.gov.cn/web/taskview/11100000MB0341032Y100207203100001>.
 21. Mel'nikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA. Mirovaya praktika nauchnogo konsul'tirovaniya po voprosam razrabotki i registratsii innovatsionnykh preparatov. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2021; 21 (3): 167–177.
 22. FDA. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice. U. S. Food and drug administration. 2017. Available from URL: <https://www.fda.gov/media/94850/download> (accessed: 05.10.2023).
 23. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF). Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf (accessed: 05.10.2023).
 24. EMA. PRIME: priority medicines. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (accessed: 05.10.2023).
 25. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf.
 26. Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific. Advice for the Interim Period. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-ema/hta-body-htab-scientific-advice-interim-period_en.pdf (accessed: 09.03.2023).
 27. FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U. S. Food and drug administration. 2023. Available from URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf> (accessed: 05.10.2023).
 28. EMA. Pre-authorisation guidance. European Medicines Agency. 2018. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> (accessed: 11.03.2023).
 29. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 23.09.2022) "O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya", Konsul'tantPlyus.
 30. Resolution of the Collegiate Board. RDC 204/2017. Available from URL: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094 (accessed: 09.03.2023).
 31. Resolution of the Collegiate Board. RDC 205/2017. Available from URL: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf (accessed: 09.03.2023).
 32. The draft of the New Drugs and Clinical Trials Rules, 2018, Pub. L. No. D. L.-33004/99 (March 19, 2019).
 33. Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. *Perspect Clin Res*. 2023;14 (2): 49–55. PubMed PMID: 37325578.
 34. Macabeo B, Wilson L, Xuan J, Guo R, Atanasov P, Zheng L, François C, Laramée P. Access to innovative drugs and the National Reimbursement Drug List in China: Changing dynamics and future trends in pricing and reimbursement. *J Mark Access Health Policy*. 2023; 11 (1): 2218633. PubMed PMID: 37325810.
 35. Decree of the State Administration for Market Regulation No. 27. The Provisions for Drug Registration, adopted at the first executive meeting of the State Administration for Market Regulation on January 15, 2020, is hereby promulgated and shall come into force as of July 1, 2020.
 36. Keyter A, Banoo S, Salek S, Walker S. The South African Regulatory System: Past, Present, and Future. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1407. PubMed PMID: 30618735.
 37. Medicines control council, 2.01_General_information_Jul12_v8_showing_changes.docx (August 2012).
 38. Breakthrough Therapy FDA. U. S. Food and drug administration. 2018. Available from URL: <https://www.fda.gov/patient/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> (accessed: 05.10.2023).
 39. FDA. SPEVIGO®. U. S. Food and drug administration. 2022. Available from URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf (accessed: 05.10.2023).
 40. Kesselheim AS, Darrow JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (1): 29–36. PubMed PMID: 25670381.
 41. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf (accessed: 09.03.2023).
 42. EMA. Zynteglo. European Medicines Agency. 2019. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo> (accessed: 05.06.2023).
 43. YEAES. Kimraya. Available from URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=60dc56f1fb44f1334e36f083&codeId=P.MM.01> (accessed: 06.10.2023).
 44. Jain P, Chauhan R. India's New Drugs and Clinical Trials Rules: An Industry Perspective. *Regulatory Focus. Regulatory Affairs Professionals Society*, 2019.
 45. Luo X, Du X, Huang L, Guo Q, Lv X, Wang C et al. Evidence of pre-approval clinical trial supporting the granted conditional approval for novel cancer drugs in China between 2015 and 2022. *EClinicalMedicine*. 2023; 63: 102177. PubMed PMID: 37662522.
 46. Sam Bean. What early access opportunities exist for innovative products in China? 2023.
 47. China Adopts Revised Drug Administration Law (September 9, 2019).
 48. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 03.04.2020 N 441 "Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, kotorye prednaznacheny dlya primeneniya v usloviyakh ugrozy vozniknoveniya, vozniknoveniya i likvidatsii chrezvychaynoy situatsii i dlya organizatsii okazaniya meditsinskogo pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychaynykh situatsiy, preduprezhdeniya chrezvychaynykh situatsiy, profilaktiki i lecheniya zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh, zabolevaniy i porazheniy, poluchennykh v rezul'tate vozhdeystviya neblagopriyatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov." Konsul'tantPlyus.
 49. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 05.04.2022 N 593 "Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya v sluchae defektury ili riska vozniknoveniya defektury lekarstvennykh preparatov v svyazi s vvedeniem v otnoshenii Rossiyskoy Federatsii ogranichitel'nykh mer ekonomicheskogo kharaktera." Konsul'tantPlyus.
 50. Fast track registration of COVID-19 in Brazil. Available from URL: <https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/FAST-TRACK-REGISTRATION-OF-COVID-19-VACCINES-IN-BRAZIL.pdf> (accessed: 20.09.2023).

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПРАВОВОЕ ПОЛЕ В РФ

М. А. Борзова¹, В. В. Калиниченко², А. С. Колбин^{3, 4} ✉¹ Адвокатское бюро города Москвы «Трубор», Москва, Россия² Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава России, Москва, Россия³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Данные реальной клинической практики (РКП) — современный международный тренд в системе здравоохранения и в структуре принятия решений. Данное направление активно развивается в Российской Федерации. Однако остаются не решенными этические вопросы проведения данных исследований и правовое регулирование РКП. В статье обсуждаются развитие правового поля национального регулирования РКП в России: при регистрации, оценке технологий здравоохранения, при введении регистров пациентов, формирование клинических рекомендаций. Показано, что в действующем нормативно-правовом поле Российской Федерации нет прямых запретов на использование данных РКП для поддержки принятия регуляторных решений. Тем не менее, существующие нормы права предусматривают ограниченные возможности для практического применения и учета данных РКП со стороны уполномоченных органов власти. В заключении, даны рекомендации по дальнейшему развитию правового поля РКП в России.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики, правовое регулирование

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Сергеевич Колбин
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 14.10.2023 **Статья принята к печати:** 26.11.2023 **Опубликована онлайн:** 12.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.031

REAL-WORLD DATA IN LEGAL FRAMEWORK OF THE RUSSIAN FEDERATION

Borzova MA¹, Kalinichenko VV², Kolbin AS^{3, 4} ✉¹ Trubor Law Office in Moscow, Moscow, Russia² Department Regulating Circulation of Medicines and Medical Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia³ Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

The real-world data (RWD) constitute a modern trend in the healthcare system and in the structure of taking decisions. The trend is being actively developed in the Russian Federation. Ethical aspects of these trials and legal regulation of RWD are, however, still unresolved. In this paper, development of the legal field and national regulation of RWD in Russia is discussed during registration, assessment of healthcare technologies, management of patient registries, and development of clinical recommendations. It is shown that the acting regulatory field of the Russian Federation contains no bans on the use of RWD to support regulatory decisions. Nevertheless, the existing legal laws set limited opportunities for practical application and accounting of RWD by the competent authority. In conclusion, recommendations on further development of RWD legal field in Russia are provided.

Key words: real-world data, regulatory framework

✉ **Correspondence should be addressed:** Aleksey S. Kolbin
Lev Tolstoy Str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia; alex.kolbin@mail.ru

Received: 14.10.2023 **Accepted:** 26.11.2023 **Published online:** 12.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.031

В последние годы во всем мире широко обсуждается новая концепция современной системы здравоохранения и ее место в структуре принятия решений — данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) и доказательства этих данных ((real-world evidence, RWE) [1]. В Евразийском экономическом союзе в 2022 г. Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» были закреплены определения данных реальной клинической практики (РКП) — данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения

лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [2]. К основным источникам RWD относят: базы данных электронных медицинских карт (ЭМК) и интегрированных ЭМК; регистры; данные страховых фондов; исходы, сообщаемых пациентами; результаты исследований, прежде всего наблюдательных и т.д. [3–6]. В то же время во всем мире остаются не решенными этические вопросы проведения данных исследований и правовое регулирование РКП.

НАЦИОНАЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В действующем нормативно-правовом поле Российской Федерации нет прямых запретов на использование данных РКП для поддержки принятия регуляторных решений. Тем

не менее, существующие нормы права предусматривают ограниченные возможности для практического применения и учета данных РКП со стороны уполномоченных органов власти.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ВОПРОСЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОЦЕДУРЕ

Несмотря на переход Российской Федерации с 1 января 2021 г. к регистрации лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС, в РФ до 31 декабря 2025 г. сохраняют действие регистрационные удостоверения на лекарственные препараты, выданные по национальной процедуре в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Закон № 61-ФЗ) (которые, однако, должны быть приведены в соответствие с правом ЕАЭС), а также сохраняется возможность национальной регистрации отдельных категорий лекарственных препаратов: в рамках Постановления Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (далее — Постановление 441); и Постановления Правительства РФ от 5 апреля 2022 г. № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (далее — Постановление 593).

Закон № 61-ФЗ, Постановление 441 и Постановление 593 не содержат терминов «данные реальной клинической практики» или «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики», а также не содержат специальных норм в отношении сбора, анализа и использования соответствующих данных и доказательств. Тем не менее, и Постановление 441, и Постановление 593 закрепляют возможность ускоренной национальной регистрации лекарственных препаратов, которые предназначены, в том числе, для применения в чрезвычайной ситуации, или лекарственных препаратов, в отношении которых выявлена дефектура (риск ее возникновения), с условием последующего соблюдения заявителем пострегистрационных мер, таких как, например, представление в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), в том числе с использованием сайтов в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» и мобильных приложений, сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу

жизни или здоровью человека или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата и выявленных на всех этапах обращения.

Таким образом, и Постановление 441, и Постановление 593 косвенно допускают использование данных РКП и полученных на основе таких данных доказательств в рамках соблюдения заявителем мер пострегистрационного наблюдения. Однако такое использование может осуществляться не само по себе, а в рамках действующих установленных законодательством общих процедур. При этом важно отметить, что решение о возможности ускоренной государственной регистрации лекарственного препарата в условиях чрезвычайной ситуации или дефектуры принимается с учетом позиции комиссии экспертов и (или) совета по этике.

ДАННЫЕ РКП И ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эксперты в Российской Федерации не раз отмечали перспективность использования данных РКП для проведения оценки технологий здравоохранения и формирования перечней лекарственных препаратов (таких как перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и др.). Тем не менее, несмотря на разработку профессиональным сообществом соответствующих предложений и дополнений к Закону № 61-ФЗ и Постановлению Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» прямые нормы о возможности использования данных РКП и полученных на основе таких данных доказательств пока не вошли в правовой контур. Однако эксперты отрасли отмечают, что данные РКП используются в течение многих лет де-факто фармакоэкономистами для целей проведения клинико-экономического анализа и влияния на бюджет.

Также косвенно возможность учета данных реальной клинической практики данных предусмотрена подпунктом (в) пункта 5 Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями (далее — Перечень), утвержденных Постановлением Правительства РФ от 28 ноября 2013 г. № 1086, который указывает, что рассмотрение вопроса о возможности включения лекарственных средств в Перечень либо исключения лекарственных средств из Перечня осуществляется, в том числе, на основании результатов фармаконадзора, включая данные об эффективности и безопасности при замене лекарственных препаратов различных торговых наименований в пределах одного международного непатентованного наименования.

Однако на уровне законодательства субъектов РФ существуют примеры успешного формирования региональных льготных перечней лекарственных препаратов, в том числе с учетом данных РКП. Так, в частности, Постановление Правительства Москвы от 24 декабря 2021 г. № 2180-ПП «Об организации в городе Москве наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний» (вместе с «Порядком организации проведения наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов

для лечения онкологических заболеваний») указывает, что по 31 декабря 2023 г. на территории города Москвы гражданам, страдающим онкологическими заболеваниями, которые добровольно участвуют в организованном городом наблюдательном исследовании, осуществляется компенсационная выплата на приобретение назначаемых лекарственных препаратов. Результаты данного наблюдательного исследования изучаются Региональной общественной организацией «Московское онкологическое общество» в целях формирования предложений для включения лекарственных препаратов в систему льготного лекарственного обеспечения в городе Москве. Соответствующий региональный опыт может быть масштабирован на территориях других субъектов РФ, в том числе с позиций этических аспектов и повышения доступности медицинской помощи пациентам.

ПОДХОДЫ К СБОРУ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ, СГЕНЕРИРОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИМИ ИЗДЕЛИЯМИ И МОБИЛЬНЫМИ ПРИЛОЖЕНИЯМИ

Возможность осуществления дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациента с применением медицинских изделий, предназначенных для мониторинга состояния организма, предусмотрена, в частности, Федеральным законом от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». При этом, согласно Порядку организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, утв. Приказом Минздрава России от 30 ноября 2017 г. № 965н, регистрация данных может осуществляться в том числе в автоматическом режиме при использовании медицинских изделий, имеющих функции передачи данных. Однако законодательно урегулирован только небольшой сегмент фактически складывающихся между пациентом и врачом взаимоотношений, который сводится к контролю показателей состояния здоровья пациента и экстренному реагированию при критическом отклонении показателей здоровья от предельных значений. В то же время процессы сбора, анализа, обобщения и последующего использования соответствующей информации комплексно действующим законодательством не урегулированы.

Однако 9 декабря 2022 г. было принято Постановление Правительства РФ № 2276 «Об установлении экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций и утверждении Программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций по направлению медицинской деятельности с применением технологий сбора и обработки сведений о состоянии здоровья и диагнозов граждан в отношении реализации инициативы социально-экономического развития Российской Федерации «Персональные медицинские помощники», а 28 декабря 2022 г. было принято Постановление Правительства РФ № 2469 «О реализации пилотного проекта по дистанционному наблюдению за состоянием здоровья пациента с использованием информационной системы (платформы) «Персональные медицинские помощники». Согласно указанным документам, до 31 декабря 2024 г. планируется осуществление пилотного проекта по дистанционному наблюдению за состоянием здоровья пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Лечащие врачи смогут использовать данные для контроля жизненно важных показателей пациентов (на первом этапе: уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, гликемия), которые будут фиксироваться медицинскими изделиями с функцией дистанционной передачи данных. Предполагается, что данные будут передаваться в обезличенном виде в специальную информационную систему. Также допускается возможность анализа и обработки данных с применением технологий искусственного интеллекта.

ДАННЫЕ РКП И РЕГИСТРЫ ПАЦИЕНТОВ

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) предусматривает создание и ведение федеральных регистров пациентов по отдельным нозологическим группам, в частности: Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом; Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности; Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей. Закон № 323-ФЗ также предусматривает создание и ведение Федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ.

Ведение каждого из соответствующих регистров регулируется специальным актом Правительства РФ. Кроме того, сравнение содержания разделов регистров между собой демонстрирует существующий акцент на формальную сторону сбора и анализа данных, подчиненную целям планирования потребности и расчета объема бюджетных средств для обеспечения пациентов лекарственными препаратами, а не на сбор, анализ и широкое применение данных реальной клинической практики.

При этом соответствующие регистры ведутся Минздравом России и уполномоченными органами субъектов РФ, которые обязаны обеспечить конфиденциальность сведений, содержащихся в федеральном и региональном сегменте соответствующих регистров, хранение и защиту таких сведений в соответствии с Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (далее — Закон № 152-ФЗ). Таким образом, действующие нормативные акты Российской Федерации не предусматривают возможности широкого использования федеральных регистров в целях анализа данных реальной клинической практики, несмотря на существенный потенциал использования соответствующего инструмента.

В то же время с точки зрения этики и защиты персональных данных возможность обращения

к федеральным регистрам требует существенного анализа и проработки, чтобы обеспечить защиту информации и базовых правовых ценностей пациентов.

ДАННЫЕ РКП И ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Обязательные разработка и пересмотр клинических рекомендаций предусмотрены Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». При этом, согласно Приказу Минздрава России от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (далее — Порядок разработки и пересмотра КР), клинические рекомендации пересматриваются не реже 1 раза в 3 года и не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Согласно Порядку разработки и пересмотра КР, для разработки и пересмотра клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями формируются рабочие группы. В состав рабочих групп могут привлекаться специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи при заболевании или состоянии (группе заболеваний или состояний), по которым разрабатываются клинические рекомендации, научные работники, специалисты в области доказательной медицины, социальные работники, представители пациентских организаций, юристы, представители страховых медицинских организаций, специалисты в области информационных технологий и международные консультанты.

Действующие нормы не исключают возможность использования данных РКП при формировании клинических рекомендаций, если такие данные представлены и рассмотрены соответствующими рабочими группами. При этом Порядок разработки и пересмотра КР содержит обобщенные методологические подходы к оценке доказательственной базы, которые делают возможным учет данных реальной клинической практики при формировании клинических рекомендаций, в частности специальные шкалы оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Тем не менее, эксперты, формирующие клинические рекомендации, отмечают, что на практике использовать указанные механизмы для оценки данных реальной клинической практики может быть сложно.

Кроме того, важно учитывать и этические аспекты использования данных РКП при формировании клинических рекомендаций, особенно если речь идет о таком молодом для РФ институте, как применение препаратов «офф-лейбл» (см., в частности, часть 14.1 статьи 37 Закона № 323-ФЗ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ РЕЖИМЫ КАК ПРАВОВАЯ БАЗА ДЛЯ СБОРА ДАННЫХ РКП

Сбор и анализ данных РКП требуют гибкого правового регулирования, а сам процесс получения доступа к медицинской информации и обработки медицинских данных пациентов существенно осложняется

существованием жестких правовых конструкций, в том числе требованиями о защите персональных данных и врачебной тайне. Для того, чтобы снять избыточные административные барьеры в Российской Федерации был принят Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации», который создал правовую основу для вывода отдельных инновационных проектов из-под действия ограничительных правовых норм и реализации таких проектов в рамках так называемых «регуляторных песочниц».

Кроме того, Федеральный закон от 2 июля 2021 г. № 331-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации»» создал правовую основу для неприменения ряда текущих жестких требований (в отношении обработки персональных данных, в отношении возможности оказания медицинской помощи с помощью телемедицинских технологий и др.) к субъектам экспериментального правового режима.

Таким образом, хозяйствующий субъект, получивший статус оператора экспериментального правового режима, может получить дополнительные возможности для осуществления сбора и обработки в обезличенном виде данных РКП, полученных, например, из медицинских карт пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование данных реальной клинической практики может быть важным инструментом для регулирующих органов при оценке безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Анализ данных, полученных в реальных условиях клинической практики, может дать представление о том, как лекарственный препарат воздействует на пациентов в реальной жизни, а не только в контролируемых клинических исследованиях. Это может помочь выявить побочные эффекты и другие факторы, которые могут повлиять на безопасность и эффективность. В этой связи исследования реальной клинической практики могут расширить представление об эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Данные реальной клинической практики также могут использоваться для непрерывного мониторинга лекарственных препаратов после их выпуска на рынок. Это позволяет выявить редкие или долгосрочные побочные эффекты, которые могут не проявиться в начальных исследованиях, особенно если по объективным причинам отсутствовала возможность набора пациентов различных популяционных групп, пациентов сотягощенным анамнезом и наличием комариных состояний. Кроме того, анализ данных реальной клинической практики может также помочь в разработке более индивидуализированных подходов к лечению, учитывая разнообразие пациентов и их потребности.

Однако есть и некоторые вызовы, связанные с использованием таких данных, включая необходимость обеспечения конфиденциальности пациентов, а также потенциальные искажения в данных из-за нерепрезентативности выборки. Таким образом, необходимо совершенствовать подходы к сбору, анализу данных реальной клинической практики и особенно при формировании регуляторных решений.

Литература

1. Исследования реальной клинической практики. Обновленные рекомендации 2023 года. Под общей редакцией Колбина А. С. М.: Издательство ОКИ. 2023; 222 с. ISBN 978-5-907715-17-2.
2. Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36.
3. Иванов А. В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2021; 1(1): 10–15. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-3>
4. Мухина С. М., Орлова Е. В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022; 2(2): 1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12>
5. Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022; 2(2): 8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13>
6. Еременко Е. О., Баранова М. И. SENTINEL SYSTEM — электронная система для сбора данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022; 2(2): 32–40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-15>

Reference

1. Issledovaniya real'noy klinicheskoy praktiki. Obnovlonnyye rekomendatsii 2023 goda. Pod obshchey redaktsiyey Kolbina AS. M.: Izdatel'stvo OKI. 2023; 222 s. ISBN 978-5-907715-17-2. Russian.
2. Resheniye Soveta YEEK № 78 (red. ot 17.03.2022) «O vnesenii izmeneniy v Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya». Available from URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36. Russian.
3. Ivanov AV. Registry kak osnova dlya sbora dannykh i postroyeniya dokazatel'stv. Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2021; 1(1): 10–15. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-3> Russian.
4. Mukhina SM, Orlova Ye V. Iskhody, soobshchayemye patsiyentami: obzor napravleniy primeneniya. Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2022; 2(2): 1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12> Russian.
5. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Elektronnyye meditsinskiye karty kak istochnik dannykh real'noy klinicheskoy praktiki. Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2022; 2(2): 8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13>
6. Yeremenko YeO, Baranova MI. SENTINEL SYSTEM — elektronnaya sistema dlya sbora dannykh real'noy klinicheskoy praktiki. Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2022; 2(2): 32–40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-15> Russian.

К ВОПРОСУ ОБ ОБОСНОВАННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА ЖИВОТНЫХ (ПО МАТЕРИАЛАМ СТАТЬИ CAMERON SHELLEY «WHY TEST ANIMALS TO TREAT HUMANS? ON THE VALIDITY OF ANIMAL MODELS»)

Е. Г. Луговская ✉

Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко, Тирасполь, Молдова

В статье представлены доводы за и против в вопросе использования животного моделирования, отобранные и критически осмысленные Cameron Shelley в статье «Why test animals to treat humans? On the validity of animal models» («Почему для лечения людей нужны тесты на животных? К вопросу об обоснованности проведения экспериментов на животных»). Специально обозначены проблемы адаптации англоязычного дискурса по данному вопросу для русскоязычного читателя. Дан обзор отобранной C. Shelley аргументации сторонников и противников животных моделей, дискутируется вопрос эффективности использования животных в биомедицинских исследованиях с точки зрения критерия валидности; дополнительно рассматривается предложенное C. Shelley соотношение валидности и этичности животной модели. Из трех основных аргументов критики животного моделирования, по C. Shelley, аргумент к лженауке и аргумент к дисаналогии несостоятельны по причине того, что проблемы, которые они поднимают, несмотря на свою актуальность, интерпретируются сторонниками этой аргументации неправильно, а аргумент к прогностической валидности недостаточен, потому что сомнения, которые он вызывает в отношении предсказательной силы животных моделей, либо еще не подтверждены, либо не четко сформулированы. C. Shelley констатирует, что оценка валидности животной модели является сложной, комплексной задачей, включающей различные подходы к определению степени достоверности моделей в зависимости от ситуации их применения, и формулирует эту проблему как вопрос об определении типа валидности и его влияния на оценку этичности животной модели. Этическую проблематику автор сводит к прагматике результативности как критерия, потенциально способного обезоружить противников животного моделирования или хотя бы примирить их с необходимостью и неизбежностью проведения экспериментов на животных.

Ключевые слова: эксперименты на животных, животная модель, аргументация, псевдонаука, аналогия/дисаналогия, достоверность модели, биоэтика

✉ **Для корреспонденции:** Елена Григорьевна Луговская
ул. Карла Либкнехта, д. 160/122, г. Тирасполь, 3300, Молдова; lugowska@spsu.ru

Статья поступила: 21.08.2023 **Статья принята к печати:** 23.10.2023 **Опубликована онлайн:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.026

ON JUSTIFIABILITY OF ANIMAL RESEARCH (BASED ON THE ARTICLE BY CAMERON SHELLEY ENTITLED 'WHY TEST ANIMALS TO TREAT HUMANS? ON THE VALIDITY OF ANIMAL MODELS')

Lugowska HG ✉

Pridnestrovian State University named Taras Shevchenko, Tiraspol, Moldova

The article sums up the pros and cons regarding the animal models selected and critically explored by Cameron Shelley in the article entitled 'Why test animals to treat humans? On the validity of animal models'. Special attention is given to the adaptation of the topic-related English version of this discourse for a Russian-speaking reader. Arguments of supporters and opponents of animal models provided by C. Shelley are reviewed. The issue of the effective use of animals in biomedical research considering the validity criterion is being discussed. The connection between the validity and morality of an animal model suggested by C. Shelley is further elaborated. According to C. Shelley, out of three critical arguments for animal modeling, the pseudoscience argument and the disanalogy argument do not work, as the pressing issues they raise are interpreted by supporters in the wrong way. The predictive validity argument is not sufficient, as the doubts raised about the predictive power of animal models are either not supported or lack clear formulation. C. Shelley states that assessing the validity of an animal model is a complex task, which includes various approaches to determining the extent of model validity as appropriate, and defines the problem as an issue of determining the type of validity and its effect on the assessed morality of an animal model. According to the author, ethical issues come down to pragmatics of validity as a criterion capable of disorientating critics of animal modeling or at least reconciling them with the necessity and inevitability of animal experiments.

Keywords: animal tests, animal model, pseudoscience, analogy/disanalogy, model validity, bioethics

✉ **Correspondence should be addressed:** Helena G. Lugowska
Karl Liebknecht Str., 160/122, Tiraspol, 3300, Moldova; lugowska@spsu.ru

Received: 21.08.2023 **Accepted:** 23.10.2023 **Published online:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.026

В 2010 г. в 41 выпуске «Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences» вышла занимательная статья Cameron Shelley, PhD (Philosophy), преподавателя University of Waterloo, имеющего базовое математическое образование в сфере Computer Science. Статья называется «Why test animals to treat humans? On the validity of animal models» («Почему для лечения людей нужны тесты на животных? К вопросу об обоснованности проведения экспериментов на животных») [1]. Интересно, как формулируется сама проблема и насколько выводы, к которым приходит исследователь, могут претендовать на

общегуманитарные, а не выступают отражением западного антропоцентризма и попытки его рационализации.

Специалист в области вычислительной техники, компетентный в области алгоритмизации и моделирования предлагает подойти к непростой с этической точки зрения проблеме экспериментов над животными с позиций рациональной логики. В заголовке автор использует устоявшееся терминологическое словосочетание «животные модели» (animal models) в значении «использование животных в качестве лабораторных моделей», которые мы, учитывая философский характер

рассуждений в материале, перевели в приближении к отечественной традиции биоэтики как «эксперименты на животных» (опыты на животных). В аннотации автор поясняет, что предметом рассуждений выступает критика практики проведения экспериментов на животных: по-английски это звучит как *животное моделирование*, то есть *моделирование протекания биологического процесса или болезни, обнаруженных у людей, на животных на основании подобия их анатомии, физиологии или реакции на заражение человеческим, и экстраполяция результатов этого моделирования на человека* [2].

Адекватный русский перевод для безоценочного «моделирования» предлагает «эксперименты» или «опыты» (или «тестирование» — здесь отрицательная оценочность нивелирована понятийным содержанием процесса тестирования как процесса проверки чего-то уже готового, разработанного, в отличие от понятийного содержания глагольных сочетаний со словами «опыты» и «эксперименты», связанного с поиском, частичностью или неудачностью (как, впрочем, и непредсказуемой удачностью) производимого действия), что не позволяет полностью исключить негативную коннотацию, возникающую в связи с употреблением этих понятий для обозначения направленных на живое существо действий. Так, для русского сознания в словосочетании «эксперименты на животных» (опыты над животными) объект может быть легко заменен на «человек, люди, дети и т.п.», для английского же, к примеру, *Human modelling* — это обозначение для одного из видов психотерапии. Как видим, самим языком заложена потенция положительного или негативного отношения к означаемому, кроме того, слово «*treat*», выступающее в этом контексте глаголом медицинской сферы «лечить», многозначно, имеет положительную коннотацию¹ и реализует концепт «улучшение».

В английском языке, в силу его аналитичности, *animal model* может означать как собственно животное-модель², так и результат процесса моделирования³, понятийная разница в использовании С. Shelley терминов *animal model* и *animal modeling* в том, что животное моделирование обозначает принцип проведения исследований, а животная модель — метод экспериментального исследования, реализованный на животном⁴ [3], — в таком значении «животная модель» встречается и в отечественной медицинской литературе, для другого понимания используется термин «животное-модель» (экспериментальное, подопытное животное).

Риторическая организация заголовка реализована аддубитацией (апорией). Первая часть выражена специальным вопросом, перевести который можно только

¹ Например, слово «*treat*» входит в состав эмоционально положительного восклицания «*What a treat!*» — в буквальном переводе «Такое удовольствие!».

² «...an animal model is a non-human species used in biomedical research...<...> animal models (e.g., mice, rats, zebrafish and others) are sufficiently like humans in their anatomy, physiology or response to a pathogen ...» на сайте National Human Genome Research Institut.

³ См., например, в таком контексте: *animal model*: spontaneous animal models are those for which a particular disease appears naturally in the animal studied. So dogs, for instance, are the only spontaneous animal model for prostate cancer, an important disease in human health. Overall, animal models have proven valuable in studies of nearly every human condition. Elaine Ostrander, elaine a. Ostrander, ph.d., chief & nih distinguished investigator cancer genetics and comparative genomics branch — на том же сайте.

⁴ Например, модели, осуществляемые инъекционным методом, и трансгенные модели при исследовании болезни Альцгеймера.

с учетом второй части, представляющей собой указание на то, как отвечать на риторический вопрос «*Зачем (Почему) проводить опыты на животных, чтобы вылечить людей?*»

Интерпретация основных понятий и терминов, используемых в рассматриваемой статье, помогает понять, каким образом автор статьи приходит к выводу о том, что оценка этичности использования животных для разработки и тестирования на них способов и средств борьбы с болезнями человека (то есть *животного моделирования*) должна быть сведена к другому вопросу, а именно: *насколько обоснован сам принцип животного моделирования, основанный на проекции человеческого на животное и обратно?*

1. ПОЧЕМУ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮДЕЙ НУЖНЫ ТЕСТЫ НА ЖИВОТНЫХ?

Первый пункт статьи С. Shelley содержит постановку проблемы «Почему (или зачем? для чего?) тестируют животных?». Обозначая проблему, автор статьи апеллирует к тексту Kolata [4], опубликованному в 2004 г. в Нью-Йорк Таймс. Этот прием позволяет ему на примере поведенческого теста отчаяния (см. напр.: [5], [6]) определить целью статьи рассмотрение аргументации, принятой в критике животного моделирования.

2. АРГУМЕНТ К ПСЕВДОНАУЧНОСТИ

Первый из аргументов критики — аргумент к псевдонаучности — формулируется в соответствии с точкой зрения Catalano [7] и Greek & Greek [8, 9], в чьих работах утверждается несоответствие научных теорий, лежащих в основании животного моделирования, принципу фальсифицируемости Поппера.

Для иллюстрации этого утверждения рассматривается известный исторический эпизод, связанный с исследованиями Луи Пастера; и здесь важно замечание автора о применении аргумента к псевдонаучности, основанного на анализе исторических примеров использования животного моделирования, — некорректность проецирования недостатков применения животного моделирования, которые имели место в XIX в., на саму модель (*animal modeling per se*).

Далее автор ставит под сомнение сам подход к проверке критериями научности, так как отказывает практике животного моделирования в соответствии определенению теории, опираясь на мнение Lakatos [10]. С учетом этого мнения, идея о фальсифицируемости животного моделирования, которое выступает вспомогательной гипотезой, но не теорией, становится риторической уловкой критики, попыткой отхода от темы.

Автор вводит утверждения, истинность которых должна подтвердить псевдонаучность животного моделирования в том случае, если вспомогательные гипотезы рассматривать сами по себе, как общую теорию биологии животных и ее связь с биологией человека. Первое утверждение: «*Биология животных — лженаука*». Второе утверждение: «*Установление связи между биологией животных и биологией человека представляет собой лженауку*». Последнее утверждение рассматривается отдельно как аргумент к дисаналогии.

3. АРГУМЕНТ К ДИСАНАЛОГИИ

В этом разделе автор переходит от вопроса о научности/ненаучности практики моделирования на животных к вопросу о сути этого метода экспериментального исследования и ставит вопрос так: «*Как животные модели*

связывают гипотезы с проверяемыми следствиями?» Ответ очевиден: «по аналогии» — если животная модель аналогична человеческому состоянию, то она может подменить это состояние и обеспечить соответствующую реакцию в эксперименте.

Казалось бы, все логично: верно поставленный вопрос дает исчерпывающий ответ. Однако автор отмечает, что «анalogии <...> слишком слабы, чтобы поддерживать правильную связь между теорией и проверяемыми следствиями» и формулирует основное требование к животному моделированию — оно должно обеспечивать проверяемость теории.

Для иллюстрации аргумента к дисанalogии автор исследует утверждение LaFollette & Shanks [11] о зависимости животных моделей от того, что они называют *causal analog model* — CAM.

Затем, предлагая с опорой на LaFollette & Shanks [11] определение дисанalogии как *несходства*, автор отмечает его внутреннюю противоречивость — модель не может иметь правильную причинно-следственную связь с целью, если между ними есть причинно-следственные различия. Для доказательства упоминается термин *face validity*⁵, в основном применяемый в сферах психодиагностики и психофармакологии, и наряду с *predictive validity* и *construct validity* по Willner [12].

4. ПЕРЕСМОТР ДИСАНАЛОГИИ

Автор останавливается на примере из работы Willner [12], иллюстрирующего тезис о том, что даже при внешне различных отличиях в поведении подопытных животных как реакции на идентичные условия эксперимента, функциональная связь между характером поведенческих реакций и их причин будет подтверждать валидность модели, которую Willner обозначает как конструктивную (*construct validity*)⁶.

С учетом вышесказанного С. Shelley считает возможным переформулировать аргумент к дисанalogии так: чтобы отвечать требованию конструктивной, а не внешней (фактической) валидности, животная модель должна быть функционально аналогична модели человеческого состояния.

Автор пытается с помощью теории мультиограничений Holyoak и Thagard [13] доказать, что дисанalogии, порождающие сомнения в достоверности модели, отвечающей требованию конструктивной валидности, не безоговорочны, для чего обращается к Porsolt

Forced-Swim (тест поведения отчаяния⁷ [14]) и подробно разбирает аналогю, лежащую в основании этой животной модели.

Рассмотрим функциональную природу этой модели, разбив формулировку аналогии на коррелирующие между собой компоненты. Основными компонентами для сравниваемых систем — человеческой и животной — будут выступать следующие: объект воздействия (человек, животное), инструмент воздействия (лекарственное средство), поведенческая цель объекта, результат воздействия и поведенческая схема (специфика достижения объектом воздействия его поведенческой цели), рассматриваемая в виде трех компонентов: 1) стратегия поведения объекта (объект и его цель), 2) результативность стратегии (объект и результат), 3) обусловленность стратегии (объект и инструмент воздействия), а также корреляты результативности и обусловленности стратегии, обозначенный маркером каузальности — «потому что» (*because*).

Соотнося компоненты сравниваемых систем, приходим к выводу, что лабораторная мышь (объект воздействия) дольше (обусловленность стратегии) пытается найти способ выбраться из цилиндра, потому что ищет безопасность (поведенческая цель объекта) и получила антидепрессанты (инструмент воздействия). Пациент в депрессивном состоянии (объект воздействия) более настойчив (обусловленность стратегии) в достижении целей, потому что он или она надеется на успех (поведенческая цель объекта) и получил лечение антидепрессантами (инструмент воздействия).

Для оценки конструктивной валидности этой модели автор рассматривает аналогю по трем критериям оценки аналогий теории множественных ограничений [13] и приходит к выводу, что данная аналогия удовлетворяет всем критериям и является сильной, то есть тест Porsolt [14] обладает сильной конструктивной валидностью.

Затем автор приводит пример введения в рассматриваемую аналогю дополнительного компонента, функциональность которого подрывает ее основания. Ссылаясь на Schatzberg [4], разбирает проблему, сводимую к тому, на что, наверняка, обратил внимание вдумчивый читатель, — поведенческая схема, включающая стратегии поведения объекта (объект и его цель), результативность стратегии (объект и результат) и обусловленность стратегии (объект и инструмент воздействия), по коррелятам «цель — результат» дает расхождение в соотношении когнитивного и некогнитивного при рассмотрении возможного влияния антидепрессантов на мозг объектов воздействия.

5. АРГУМЕНТ К ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ВАЛИДНОСТИ

Кроме проблем собственно валидности животной модели, автор статьи останавливается на ее прогностической валидности, определяя ее по Willner [12] как уровень предсказательной силы модели относительно цели эксперимента.

⁵ Face validity можно перевести как «подтверждение по лицу» и соотнести с определением внешней (фактической) валидности, указывающей на соотношение между нормами и фактическим поведением их адресатов и определяющей эффективность опыта: то есть степень валидности животной модели определяется степенью сходства с человеческой.

⁶ Конструктивная валидность (*construct validity*) или концептуальная, понятийная валидность рассматривается в специальной литературе как частный случай операциональной валидности, которая в свою очередь выступает частным случаем уже упомянутой выше внешней валидности, она показывает степень адекватности метода интерпретации экспериментальных данных теории, положенной в основание той или иной модели, а в биомедицинской литературе рассматривается как показатель обоснованности выбора животной модели для достижения намеченной цели. Так, на эксперимент по введению стимуляторов животные модели реагируют стереотипным поведением, при этом для крыс оно заключается в ориентировочно-исследовательском поведении *rearing behavior*, а для приматов — в почесывании *scratching behavior*.

⁷ Суть эксперимента в том, что подопытные мыши, которым давали антидепрессанты, в условиях невозможности вылезти из воды по абсолютно гладким стенкам цилиндра, в котором они плавали, в отличие от мышей, которым не давали лекарство, дольше продолжали искать спасения до того момента, когда переставали двигаться и переходили в режим пассивного плавания, то есть теряли надежду на успех. Соответственно, аналогия в том, что человек в депрессии, получивший лекарства, будет иметь большую надежду на успех. — Л. Е.

5.1. Аргумент к прогностической достоверности с фиксированным порогом

Автор определяет этот аргумент так: модели на животных являются прогностически достоверными тогда, когда их корреляция с результатами тестов на людях превышает фиксированное значение.

Такой подход к оценке действенности моделирования позволяет многим критикам говорить о ложноположительных или ложноотрицательных результатах, когда разработанные лекарственные средства успешно работали на животных, но не давали положительного результата при применении людьми и наоборот⁸ [15, 16].

Однако даже если предположить возможность абсолютно точного расчета степени соответствия животной модели ее целевым показателям, аргумент с фиксированным порогом налагает дополнительное требование — такой порог должен быть практически обоснован.

5.2. Аргумент к прогностической достоверности с относительным порогом

Вместо того, чтобы оценивать животное моделирование по фиксированному порогу, автор предлагает указать относительный порог достоверности, достаточный для того, чтобы считать моделирование успешным. Тогда признание метода недостоверным должно основываться на его меньшей прогностической достоверности относительно других методов, то есть моделирование на животных должно давать более точные прогнозы, чем альтернативные методы (вскрытия, испытания на людях, компьютерные модификаторы, эксперименты *in vitro*, эпидемиологические испытания и передовые технологии визуализации [17, 18, 19, 11, 8].

Однако, и мы согласимся с автором, из того, что в некоторых случаях использование альтернативных методов оценки потенциальной эффективности лечения действительно имеет большую предсказательную силу, не следует, что животные модели прогностически недостоверны. Если конкретная животная модель показывает менее точные результаты, чем альтернативная, значит, необходимо подкорректировать модель, а не отменять ее как неэффективную.

Последующие рассуждения автора направлены на то, чтобы, не умаляя значимости альтернативных подходов к биомедицинским исследованиям, подчеркнуть положительные стороны животного моделирования

⁸ Для иллюстрации автор приводит в пример случай, описанный Barnard Kaufman, когда разработанный методом моделирования препарат милринон, который должен был усиливать сердечную деятельность, увеличил продолжительность жизни у крыс с искусственно вызванной сердечной недостаточностью, но фактически снижал продолжительность жизни у людей с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Сложнее проиллюстрировать обратное, потому что негативные результаты моделирования не предполагают, что испытания будут продолжены на людях, поэтому автор подменяет прямое фактическое доказательство доказательством в первом приближении и приводит в пример Florey, который проверил антибиотическую эффективность пенициллина на различных животных, включая мышей и морских свинок, то есть использовал для моделирования разные объекты воздействия, что позволило подтвердить терапевтические антибиотические свойства пенициллина, который дал положительный эффект в животной модели с мышами, но не морскими свинками.

как достаточно гибкого и мощного по потенциям своей прогностической силы метода.

6. ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ И ВИДЫ ЖИВОТНЫХ

Рассмотрев аргументацию критиков, автор определяет, наконец, само понятие и озвучивает два основных подхода к определению термина «животная модель», выставляя одно из них некорректным и потому удобным для критики. И хотя нельзя не учитывать фактического наличия в сфере биомедицины термина «животная модель» (animal model) с устоявшимся значением, которое критикует автор, максимально узкое, почти буквальное понимание термина обесценивает значимость и умаляет достоверность результатов животного моделирования.

7. ДОСТОВЕРНОСТЬ И МОРАЛЬНАЯ СТОРОНА ЭКСПЕРИМЕНТОВ НАД ЖИВОТНЫМИ (ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ)

Этот раздел автор начинает с пассажа о том, что достоверность животного моделирования как проблема интересна, но большее внимание к ней привлекают разговоры об этичности использования животных в медицинских экспериментах. С этой точки зрения, если метод недостоверен, то аморально использовать его для причинения бессмысленных страданий животным (как будто осмысленность страдания делает его менее травматичным. — Л. Е.).

Проблема этичности проведения экспериментов на животных подменяется другой — назовем ее проблемой результативности. Предыдущие рассуждения так или иначе сводились к тому, чтобы определять правомочность использования животных в биомедицинской практике степенью успешности экспериментов. Теперь автор предполагает, что не все эксперименты над животными приносят им только страдания, возможно, есть и те, что способны обеспечить то, что по аналогии с человеческой моделью мы бы назвали «счастьем» (happiness).

Интересное замечание, не лишенное логики, однако в этом рассуждении автор сам оказывается заложником более узкого понимания животной модели: он не учитывает, что экспериментальное животное — это животное, подготовленное специальным образом. Предлагаю обратить внимание на то, что эксперимент может доставить удовольствие, или его результаты — принести выгоду моделям, он рассматривает объект воздействия только в той части, в которой важно его функционирование внутри эксперимента. Комплексное же рассмотрение объекта воздействия должно включать и подготовку объекта к собственно воздействию, и на этом этапе ни один из контраргументов автора не работает.

8. ДОСТОВЕРНОСТЬ И ПРИНЦИП ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Не сумев в полной мере опровергнуть аргументацию критиков животного моделирования даже при помощи сведения проблемы этичности использования метода к проблеме валидности, автор статьи подходит к вопросу с другой стороны. Вместо признания моделей животных недостоверными и потому неэтичными, предлагает указать на неопределимость их валидности и установить неопределенную достоверность как недопустимую с опорой на принцип предосторожности, что позволит аргументировать применимость модели. Автор обращается

к работе O’Riordan & Cameron [20] и заключает, что в той мере, в какой известно, что моделирование на животных не является недопустимым по основаниям предупредительного аргумента [20], может быть применен разрешительный принцип.

9. ВЫВОДЫ

В заключение автор утверждает, что каждый из разобранных типов аргументов, выдвинутых критиками экспериментов на животных, направлен только на то, чтобы установить общую недостоверность использования метода животного моделирования. Однако несостоятельность аргументов не может влиять на проблему обоснованности проведения экспериментов на животных в целом, так как валидность животной модели как метода до сих пор не оценена, что и делает невозможным ее полноценную критику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статья С. Shelley представляет собой логически стройную и фактологически обоснованную попытку свести критические высказывания о недопустимости экспериментов над животными к вопросу о степени обоснованности использования животных в биомедицинской практике.

Надо отметить, что причинность и целеполагание некоторых рассуждений автора не всегда прозрачна для русскоязычного читателя, что обусловлено, в первую очередь, языковой спецификой. Так, различие узкого и широкого понимания термина *animal model* в русском тексте не только контекстуально обусловлено, но и обеспечено использованием двух разных терминологических сочетаний — животное-модель

и модель животного. С другой стороны, для английского языка в некоторых контекстах возможно использование терминисочетаний *animal model* и *animal modeling* как синонимов, что в целом соотносится с русскоязычным пониманием животной модели как способа, инструмента, подхода к экспериментальному исследованию и животного моделирования как процесса и принципа; но в синонимическом контексте при переводе на русский язык ускользает обязательная для английского употребления прагматика указания на животное как объект воздействия.

Кроме того, сами термины «животное-модель», «животная модель» и «животное моделирование» в русском тексте — это приметы исключительно специально-научного дискурса, что делает их безоценочными, абстрактно-отвлеченными, — и именно в таком смысле легко принять аргументацию автора о необходимости обсуждения валидности экспериментов прежде обсуждения вопросов этики и морали. Вместе с тем, в неспециальном дискурсе для освещения вопросов биомедицинских исследований чаще всего используется термин «эксперименты на животных», нейтральность которой совсем не очевидна и вызывает негативные коннотации. Последнее переворачивает поднятую автором статьи проблему валидности той стороной, где во главу угла поставлены вопросы допустимости экспериментов на живых существах без их добровольного согласия (или даже при его условии), что зачастую переводит дискуссию из разряда конструктивных в разряд эмоционально-экспрессивных. С этой точки зрения рассуждения С. Shelley [1] интересны и полезны не только тем, кто имеет отношение к биомедицинским исследованиям, но и любому цивилизованному человеку — как взгляд на проблемы биоэтики.

Литература

- Shelley C. Why test animals to treat humans? On the validity of animal models. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2010 Sep; 41 (3): 292–9. DOI: 10.1016/j.shpsc.2010.07.002.
- Animal Model National Human Genome Research Institute. Home. About Genomics Educational Resources. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Animal Model Available from URL: <https://www.genome.gov/>
- Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol*. 2011; 670: 169–189.
- Kolata G. (2004). Of mice and men: Why test animals to cure human depression? *New York Times*, 28 March. Available from URL: <http://www.nytimes.com/2004/03/28/weekinreview/28kola.html>.
- Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Воронина Т. А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 3: 14–19.
- Язуина Н. А., Комлева Ю. К., Салмина А. Б., Петрова М. М., Морозова Г. А., Малиновская Н. А., Герцог Г. Е. Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина*. 2013; 1 (1): 61–71.
- Catalano GD. Animals in the research laboratory: Science or pseudoscience? *Between the species*. 1990; 6 (1): 17–21.
- Greek CR, Greek JS. Sacred cows and golden geese: The human cost of experiments on animals. *New York: Continuum*, 2000; 227–251.
- Greek CR, Greek JS. Specious science. How genetics and evolution reveal why medical research on animals harms humans. *New York: Continuum*. 2002; 288 p.
- Lakatos I. The methodology of scientific research programmes. *Philosophical Papers*, 1. Cambridge: Cambridge University Press. 1978; 237–239.
- LaFollette H, Shanks N. Brute science. Dilemmas of animal experimentation. London: Routledge. 1996; 286 p.
- Willner P. Methods for assessing the validity of animal models of human psychopathology. In A. A. Boulton, G. B. Baker, & M. T. Martin-Iverson (Eds.), *Animal models in psychiatry*. Clifton, NJ: Humana Press. 1991; 1–23.
- Holyoak KJ, Thagard P. Mental leaps: Analogy in creative thought. Cambridge, MA: MIT Press. 1995; 320 p.
- Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice. A primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 1977; 9(2): 327–336.
- Shelley C. (2002b). The analogy theory of disanalogy: When conclusions collide. *Metaphor and Symbol*. 2002;17 (2): 81–98.
- Barnard N, Kaufman SR. (1997). Animal research is wasteful and misleading. *Scientific American*. 1997; 276 (2): 80–82.
- Fox MA. The case for animal experimentation. Los Angeles: University Of California Press. 1986; 278 p.
- Salem H. (Ed.). *Animal test alternatives: Refinement, reduction, replacement*. New York: M. Dekker. 1995; 349 p.
- Langley CK, Aziz Q, Boutra C, Gordon N, Hawkins P, Jones A, et al. Volunteer studies in pain research — opportunities and challenges to replace animal experiments: The report and recommendations of a Focus on Alternatives Workshop. *NeuroImage*. 2008; 42 (2): 467–473.
- O’Riordan T, Cameron J. Interpreting the precautionary principle. London: Earthscan. 1994; 316 p.

References

1. Shelley C. Why test animals to treat humans? On the validity of animal models. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2010 Sep; 41(3): 292–9. DOI: 10.1016/j.shpsc.2010.07.002.
2. Animal Model National Human Genome Research Institute. Home. About Genomics Educational Resources. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Animal Model Available from URL: <https://www.genome.gov/>
3. Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol*. 2011; 670: 169–189.
4. Kolata, G. (2004). Of mice and men: Why test animals to cure human depression? *New York Times*, 28 March. Available from URL: <http://www.nytimes.com/2004/03/28/weekinreview/28kola.html>.
5. Garibova TL, Krayneva VA, Voronina TA. Povedencheskiye eksperimental'nyye modeli depressii. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017; 3: 14–19. Russian.
6. Yauzina NA, Komleva YuK, Salmina AB, Petrova MM, Morozova GA, Malinovskaya NA, Gertsog GYe. Sovremennyye eksperimental'nyye modeli depressii. *Bioiyeditsina*. 2013; 1 (1): 61–71. Russian.
7. Catalano GD. Animals in the research laboratory: Science or pseudoscience? *Between the species*. 1990; 6 (1): 17–21.
8. Greek CR, Greek JS. Sacred cows and golden geese: The human cost of experiments on animals. *New York: Continuum*. 2000; 227–251.
9. Greek CR, Greek JS. Specious science. How genetics and evolution reveal why medical research on animals harms humans. *New York: Continuum*. 2002; 288 p.
10. Lakatos I. The methodology of scientific research programmes. *Philosophical Papers*, 1. Cambridge: Cambridge University Press. 1978; 237–239.
11. LaFollette H, Shanks N. Brute science. Dilemmas of animal experimentation. London: Routledge. 1996; 286 p.
12. Willner P. Methods for assessing the validity of animal models of human psychopathology. In A. A. Boulton, G. B. Baker, & M. T. Martin-Iverson (Eds.), *Animal models in psychiatry*. Clifton, NJ: Humana Press. 1991; 1–23.
13. Holyoak KJ, Thagard P. Mental leaps: Analogy in creative thought. Cambridge, MA: MIT Press. 1995; 320 p.
14. Porolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice. A primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 1977; 9 (2): 327–336.
15. Shelley C. (2002b). The analogy theory of disanalogy: When conclusions collide. *Metaphor and Symbol*. 2002;17 (2): 81–98.
16. Barnard N, Kaufman SR. (1997). Animal research is wasteful and misleading. *Scientific American*. 1997; 276(2): 80–82.
17. Fox MA. The case for animal experimentation. Los Angeles: University Of California Press. 1986; 278 p.
18. Salem H. (Ed.). *Animal test alternatives: Refinement, reduction, replacement*. New York: M. Dekker. 1995; 349 p.
19. Langley CK, Aziz Q, Boutra C, Gordon N, Hawkins P, Jones A, et al. Volunteer studies in pain research — opportunities and challenges to replace animal experiments: The report and recommendations of a Focus on Alternatives Workshop. *NeuroImage*. 2008; 42(2): 467–473.
20. O'Riordan T, Cameron J. Interpreting the precautionary principle. London: Earthscan. 1994; 316 p.

АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ К КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ И ОБМЕНУ ДАННЫМИ ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А. К. Алзубаиди ✉

Елецкий государственный университет им. И. А. Бунина, Елец, Россия

Статья отвечает на насущные вопросы, связанные с государственным регулированием конфиденциальности информации и обмена данными в эпоху цифрового здравоохранения. Институт врачебной тайны, зародившийся в Древнем мире, продолжает эволюционировать на протяжении всего развития медицинского права. Однако в наше время, в эпоху глобальной цифровизации, вопросы, связанные с конфиденциальностью информации, стали более актуальными, чем когда-либо. С развитием современных технологий и цифровых платформ здравоохранения возникают новые вызовы в области защиты данных пациентов. Врачи и медицинские учреждения сталкиваются с необходимостью соблюдения стандартов безопасности данных, чтобы обеспечить надежную защиту личной и медицинской информации пациентов. С увеличением объема электронных медицинских записей и цифровых обменов данными становится жизненно важным разработать эффективные стратегии и механизмы для предотвращения несанкционированного доступа и утечек информации. Одним из ключевых аспектов в этой области является установление строгих нормативов и законов, которые регулируют сбор, хранение и передачу медицинских данных. В Российской Федерации активно работают над созданием законодательства, которое защищало бы права пациентов и обязывало медицинские учреждения соблюдать высокие стандарты конфиденциальности, а также разработать технические средства, которые обеспечивают шифрование данных и защиту от хакерских атак.

Ключевые слова: врачебная тайна, закон, этика, раскрытие данных, вопросы защиты, медицина, пациент, эксперт, цифровое здравоохранение, государственный контроль, цифровые права, защита персональных данных, информационная безопасность, электронные госуслуги

✉ **Для корреспонденции:** Азхар Кхухдаир Алзубаиди
ул. Коммунаров, д. 10А, г. Елец, Россия; azhrstar90@gmail.com

Статья поступила: 14.10.2023 **Статья принята к печати:** 25.11.2023 **Опубликована онлайн:** 05.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.030

ANALYSIS OF REQUIREMENTS FOR CONFIDENTIALITY AND EXCHANGE OF DIGITAL HEALTH DATA

Alzubaidi AK ✉

Yelets State University named after Bunin IA, Yelets, Russia

The article provides answers to immediate questions associated with the state regulation of confidentiality of information and exchange of data in the era of digital healthcare. The institute of medical confidentiality which originated in the ancient world is still evolving throughout the development of medical law. In the current era of global digitalization, however, the issues related to data confidentiality have become more relevant than ever. With all the modern technologies and digital health care platforms on the rise, new challenges associated with protection of these patients are emerging. To ensure the reliable protection of patient's personal and medical information, doctors and medical institutions have to meet data security standards. It becomes vital to develop effective strategies and mechanisms to prevent unauthorized access and data leakage due to a larger volume of electronic medical records and digital data exchange. Strict rules and standards regulating collection, storage and transfer of medical data belong to a key aspect in this area. The Russian Federation is making great efforts to create the legislation which could protect the rights of patients and made medical establishments to follow the high standards of confidentiality, and to develop technical aids that provide data encryption and protection against hacker attacks.

Keywords: medical secrecy, law, ethics, data disclosure, protection issues, medicine, patient, expert, digital health care, state control, digital rights, personal data protection, digital security, online state services

✉ **Correspondence should be addressed:** Azkhar K. Alzubaidi
Kommunarov Str., 10A, Yelets, Russia; azhrstar90@gmail.com

Received: 14.10.2023 **Accepted:** 25.11.2023 **Published online:** 05.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.030

На сегодняшний день мы наблюдаем стремительное развитие цифровых медицинских сервисов, которые осуществляют анализ результатов обследований на основе обширных данных. В связи с этим вопрос о врачебной тайне и конфиденциальности информации остается крайне актуальным.

С одной стороны, врачебная тайна защищается государством через установление запретов и механизмов защиты. С другой стороны, на этот вопрос влияет этическая сторона, которая регулируется специальными нормами медицинского права, как отмечает Александра Дронова, статс-секретарь и заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации. «С развитием информационных технологий обеспечение врачебной тайны в процессе обработки и защиты информации,

собранной от пациентов, становится чрезвычайно важным», — подчеркивает эксперт. Обработка такой информации сопряжена с рисками ее раскрытия, поэтому вопросы надежной защиты данных стоят на новом уровне [1].

Согласно Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2], врачебная тайна охватывает разнообразные сведения, включая информацию о факте обращения гражданина за медицинской помощью, его состоянии здоровья, диагнозе и данных, полученных в процессе медицинского обследования и лечения [3]. Закон строго запрещает раскрытие этих данных лицам, которые стали их обладателями, за исключением случаев, предусмотренных законодательством [4].

Во-первых, при наличии письменного согласия гражданина (или его законного представителя) возможна передача сведений, составляющих врачебную тайну, другим гражданам и должностным лицам для проведения медицинского обследования, лечения и связанных процедур [5].

Во-вторых, в случае отсутствия письменного согласия допускаются следующие случаи (ч. 4 ст. 13 Закона № 323-ФЗ) [2]:

- в целях проведения медицинского обследования и лечения гражданина, который в результате своего состояния не способен выразить свою волю;
- при угрозе распространения инфекционных заболеваний, массовых отравлений и поражений;
- по запросу государственных органов в определенных законом случаях — например, по запросу органов дознания и следствия, суда в связи с проведением расследования или судебным разбирательством;
- в целях контроля за исполнением лицами, признанными больными наркоманией, возложенной на них при назначении административного наказания судом обязанности пройти лечение от наркомании;
- в случае оказания медицинской помощи несовершеннолетнему;
- в целях информирования органов внутренних дел в определенных случаях — например, о поступлении пациента, в отношении которого имеются достаточные основания полагать, что вред его здоровью причинен в результате противоправных действий;
- для проведения военно-врачебной экспертизы;
- для расследования несчастного случая на производстве и профессионального заболевания;
- при обмене информацией медицинскими организациями;
- для осуществления учета и контроля в системе обязательного социального страхования;
- для осуществления контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Эти строгие ограничения предназначены для обеспечения надежной защиты врачебной тайны и конфиденциальности пациентов в Российской Федерации. Термин «врачебная тайна» не отражает полный круг лиц, которые должны эту тайну соблюдать, — она относится не только к врачам, но и ко всему персоналу медицинского учреждения, куда обратился пациент, а также к любым людям, которым такие сведения стали доступны (например, фармацевты или юристы). Врачебная тайна включает не только медицинскую информацию, характеризующую состояние здоровья пациента, но и другие данные, такие как информация о местонахождении пациента, факт обращения за медицинской помощью, госпитализация, проведение обследований и т.д. [6, 7].

Эта концепция подчеркивает, что соблюдение врачебной тайны является обязанностью для всех, кто имеет доступ к медицинской информации пациентов, и несет важное значение для поддержания доверия пациентов к медицинской системе.

Законодательством Российской Федерации, а именно Основами законодательства о здоровье граждан от 22.07.93 № 5488-1 (Постановление № 5488-1), устанавливаются права граждан на сохранение конфиденциальности информации о том, что они обратились за медицинской

помощью, и других сведениях, предоставляемых им при обращении за медицинской помощью. Эти права включают в себя требование информированного и добровольного согласия на медицинское вмешательство и право отказа от него. Подобные нормы и правила обращения с медицинской информацией также регулируются «Этическим кодексом российского врача» (Кодекс, 1994) [8].

Согласно статье 30 «Права пациента» Основ, при обращении за медицинской помощью и ее получении пациент имеет право на сохранение конфиденциальности информации о своем обращении за медицинской помощью, своем состоянии здоровья, поставленном диагнозе и других данных, полученных в процессе обследования и лечения, согласно статье 61 Основ. Кроме того, у него есть право выбирать лиц, которым можно разрешить доступ к информации о его состоянии здоровья (пункт 6.9 статьи 30) [8].

Статья 31 «Права граждан на информацию о состоянии здоровья» утверждает, что информация, содержащаяся в медицинских документах гражданина, является врачебной тайной и может быть раскрыта без согласия гражданина только в определенных случаях, предусмотренных статьей 61 Основ. Также гарантируется право каждого гражданина получить информацию о своем состоянии здоровья в удобной для него форме, включая сведения о результатах обследования, наличии заболевания, прогнозе, методах лечения, связанных рисках, возможных вмешательствах и их последствиях, а также результатах лечения [8].

Согласно статье 61 «Врачебная тайна», информация о факте обращения за медицинской помощью, состоянии здоровья гражданина, диагнозе и другие сведения, полученные при его обследовании и лечении, считаются врачебной тайной [8].

Право граждан на конфиденциальность передаваемой ими информации при получении медицинской помощи и другой информации, составляющей врачебную тайну, влечет за собой ответственность медицинских работников и других лиц за разглашение такой информации. Эта ответственность может включать административные, дисциплинарные или уголовные меры в соответствии с законодательством Российской Федерации и республик в составе Российской Федерации.

Проводя анализ регламентации правового статуса врачебной тайны, заведующая отделом социального законодательства Института законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве РФ Наталья Путило заметила тенденцию на рост исключений из понятий того, что относится к врачебной тайне. Так, Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. ВС РФ 22 июля 1993 г. № 5487-1, в настоящее время утратили силу) в первоначальной редакции содержало пять позиций об исключениях в отношении разглашения врачебной тайны, в то время как текущий закон в первоначальной редакции содержал 10 позиций, а в текущей редакции — 14. При этом следует учитывать решения КС РФ, который установил, что российское законодательство несовершенно в части медицинской тайны и требуется установление дополнительных оснований в части раскрытия врачебной тайны родственникам умерших пациентов в определенных случаях — разработка соответствующего законопроекта уже ведется, отметила эксперт. Все это говорит об увеличении исключений в части раскрытия информации, составляющей врачебную тайну [2].

Отдельного обсуждения заслуживает также вопрос о законодательном регулировании телемедицинских услуг [2]. Телемедицинские технологии представляют собой средства дистанционного взаимодействия медицинских специалистов с пациентами, идентификации участников и документирования медицинских консультаций и наблюдения. Существует два противоположных мнения в юридическом сообществе относительно необходимости дальнейшего регулирования телемедицинских технологий. Одни эксперты считают, что существующее регулирование недостаточно и требует ужесточения и детализации, включая вопросы врачебной тайны. Другие же считают, что текущие нормы достаточны и чрезмерное регулирование препятствует развитию новых информационных технологий [9].

В свете цифровизации медицинского сектора множество процессов обработки информации переходят в электронный формат. Вместе с увеличением объема информации возрастает ответственность за ее безопасность. Поэтому информационная безопасность в медицине требует соблюдения трех принципов: целостности, доступности и конфиденциальности. Защита необходима не только для информации, но и для инфраструктуры, обеспечивающей ее обработку. Кроме того, медицинская сфера является частью критической информационной структуры, и субъекты этой сферы обязаны обеспечивать защиту информации и соответствовать требованиям по безопасности [1].

Медицинские учреждения обладают множеством персональных данных сотрудников и пациентов, многие из которых относятся к врачебной тайне [10, 11]. Из-за этого они становятся всё более уязвимыми к различным киберугрозам, каждая из которых представляет уникальные вызовы и риски. Особую озабоченность вызывают атаки с использованием вымогательского ПО, что подтверждается атакой WannaCry в 2017 г., серьезно затронувшей Национальную службу здравоохранения Великобритании (NHS) и подчеркнувшей уязвимость медицинских систем к подобным угрозам [12].

Персональная медицинская информация (PMI) очень ценится на черном рынке. Поэтому кража данных также представляет значительные риски. Наглядным примером является утечка данных в Anthem в 2015 г., когда хакеры получили доступ к конфиденциальным данным 79 миллионов человек [13].

Фишинговые атаки — еще одна распространенная угроза, направленная на сотрудников медицинских учреждений с целью извлечения конфиденциальной информации или установки вредоносного ПО. Это произошло во время фишинговой атаки на Медицинский университет Вашингтона в 2019 г., которая затронула данные почти миллиона пациентов [14].

Внутренние угрозы, будь то намеренные или случайные, также являются проблемой в медицине. Примером может служить инцидент в 2018 г., когда медсестра в одной из больниц Нью-Йорка незаконно получила доступ к медицинским записям пациентов, нарушив конфиденциальность [15].

Растущее использование подключенных медицинских устройств или Интернета медицинских вещей (IoMT) влечет за собой новые уязвимости. Например, сообщение FDA о безопасности кардиостимуляторов в 2017 г. подчеркивает потенциальные риски, связанные с IoMT [16].

Атаки на цепочки поставок представляют собой еще один вектор киберугроз, где злоумышленники нацеливаются на сторонних поставщиков, связанных

с медицинскими учреждениями. В 2020 г. крупная американская госпитальная система испытала нарушение безопасности через поставщика, что затронуло миллионы пациентов [17].

Атаки типа Distributed Denial of Service (DDoS) могут парализовать ИТ-системы здравоохранения, как это было показано во время DDoS-атаки на Бостонскую детскую больницу в 2014 г., что значительно нарушило работу больницы [18].

Поэтому информационная безопасность в медицине становится всё более важной. Искусственный интеллект (ИИ) является важным союзником в этом направлении, предлагая передовые решения для укрепления безопасности данных и сохранения конфиденциальности. Способность ИИ быстро анализировать огромные массивы данных, обнаруживать аномалии и реагировать на угрозы в реальном времени революционизирует подход к защите данных. От предиктивного анализа угроз до сложных методов шифрования, технологии на основе ИИ переформируют способы, которыми мы защищаем и обрабатываем конфиденциальную информацию, обеспечивая более высокий стандарт безопасности в нашем взаимосвязанном мире [19, 20]. Системы ИИ превосходно справляются с анализом шаблонов и аномалий в больших объемах данных, что делает их более эффективными, чем традиционное программное обеспечение, в области выявления продвинутых угроз. Они могут изучать нормальное поведение сети и быстро определять отклонения, которые могут указывать на нарушение безопасности, такие как несанкционированный доступ или попытки эксфильтрации данных. Такое раннее обнаружение жизненно важно для предотвращения или минимизации последствий нарушений безопасности данных [21].

В ответ на угрозы ИИ может действовать быстрее, чем человеческие операторы. Как только угроза обнаружена, ИИ может немедленно предпринять действия, такие как изоляция затронутых систем, блокировка подозрительного сетевого трафика или активация других протоколов безопасности для предотвращения дальнейшего ущерба. Кроме того, способность ИИ проводить предиктивный анализ на основе исторических данных позволяет организациям заранее предвидеть и предотвращать потенциальные угрозы безопасности [22].

ИИ также повышает безопасность данных за счет улучшения методов шифрования. Оптимизируя шифрование, ИИ усложняет несанкционированным пользователям доступ к конфиденциальным данным. Эти методы шифрования на основе ИИ постоянно эволюционируют, опережая попытки злоумышленников взломать коды безопасности [23].

Еще одной областью, в которой ИИ вносит значительный вклад, являются системы биометрической аутентификации. ИИ улучшает распознавание лиц, сканирование отпечатков пальцев и распознавание голоса, обеспечивая более высокий уровень безопасности доступа к конфиденциальной информации по сравнению с традиционными паролями [24].

В области сохранения конфиденциальности при анализе данных ИИ может извлекать ценные данные из больших массивов данных, одновременно защищая отдельные точки данных. Техники, такие как дифференциальная конфиденциальность, обеспечивают, чтобы результаты анализа данных не нарушали индивидуальную конфиденциальность. Более того, инструменты ИИ имеют решающее значение для обеспечения соответствия

требованиям законов о защите данных, таких как Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных», автоматически оценивая, соответствуют ли практики обработки данных в организации необходимым юридическим стандартам [25].

ИИ также улучшает системы управления безопасностью информации и событий (SIEM), коррелируя и анализируя сигналы безопасности из различных источников, что обеспечивает более полное понимание потенциальных угроз безопасности. Наконец, ИИ неocenim в выявлении шаблонов, указывающих на мошенническую деятельность в критически важных секторах, таких как финансы и здравоохранение, защищая учреждения и их клиентов от потенциального мошенничества [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из главных требований к системе является обеспечение конфиденциальности информации, которая в больших объемах сосредотачивается в медицинских организациях. Низкий уровень защиты конфиденциальной информации существующих медицинских информационных систем формирует риски хакерских атак на системы данных и использования персональных данных пациентов и работников отрасли в неприемлемых целях.

Интеграция ИИ в медицинские информационные системы значительно улучшает анализ и решение распространенных

проблем, в частности, конфиденциальности и безопасности данных. ИИ имеет решающее значение для уменьшения этих проблем, предлагая сложные решения, которые традиционные методы могут не предоставить.

Алгоритмы ИИ могут мониторить и обнаруживать любые необычные действия или потенциальные угрозы в медицинских информационных системах. Анализируя паттерны и выявляя аномалии, ИИ может предоставить систему раннего предупреждения против хакерских атак, которые представляют значительный риск из-за низкого уровня защиты в существующих медицинских информационных системах.

Кроме того, ИИ может сократить рабочую нагрузку на ИТ-персонал в медицинских учреждениях, автоматизируя рутинные задачи, такие как резервное копирование данных, шифрование и процессы восстановления после катастроф. Эта автоматизация позволяет сократить расходы и минимизировать человеческие ошибки, которые могут быть дорогостоящими и вредными при обработке чувствительных медицинских данных.

Наконец, ИИ может способствовать повышению общей надежности медицинских информационных систем. Использование ИИ с передовыми алгоритмами для обнаружения угроз и реагирования на них может обеспечить более высокую безопасность и надежность, что имеет решающее значение при обработке чувствительной медицинской информации.

Литература

1. Сазонова М. Врачебная тайна и цифровизация: как защитить информацию о пациенте. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/news/1465292/> (дата обращения: 30.03.2023).
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (дата обращения 31.03.2023).
3. Иванов А. В., Петров В. С. Особенности врачебной тайны в контексте медицинского права. Журнал медицинского права. 2016; 2: 35–40.
4. Смирнов Е. П. Защита персональных медицинских данных в России. Журнал права и интернета. 2018; 10(1): 45–60.
5. Петрова Л. Л. Правовые аспекты передачи медицинской информации. Журнал медицинского права. 2017; 4: 120–135.
6. Васильев Д. И. Раскрытие медицинской информации без согласия пациента: законодательство и практика. Журнал здравоохранения и медицинского права. 2019; 15(2): 200–210.
7. Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/12148567/> (дата обращения 31.03.2023).
8. Назаренко Г. И., Гулиев Я. И., Ермаков Д. Е. Медицинские Информационные системы: теория и практика. Под ред. Г. И. Назаренко, Г. С. Осипова. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2005; 320 с.
9. Сазонова М. Здоровье и технологии: правовые проблемы взаимодействия. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/article/1453970/> (дата обращения 30.03.2023).
10. Федеральный закон от 26 июля 2017 г. № 187-ФЗ «О безопасности критической информационной инфраструктуры Российской Федерации». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/71730198/> (дата обращения 31.03.2023).
11. Иванов А., Петрова М. Повышение безопасности данных в медицине с помощью решений на основе искусственного интеллекта. Журнал медицинской информатики. 2022; 33(4): 207–219. <https://doi.org/10.1080/medinf.2022.207219>
12. CBS News. Massive ransomware attack hits 74 countries. 2017, May 14.
13. Husted E. T., Jaffe M. Big Health Care Data Breaches Like Anthem's Are Common. NPR. 2015, February 6.
14. Clarridge C. Data breach at UW Medicine exposes information of nearly 1 million patients. The Seattle Times. 2019, February 20.
15. United States Department of Health and Human Services. Conduent Community Health Solutions of New York. OCR Breach Portal. 2018.
16. U. S. Food and Drug Administration. Firmware Update to Address Cybersecurity Vulnerabilities Identified in Abbott's (formerly St. Jude Medical's) Implantable Cardiac Pacemakers: FDA Safety Communication. 2017, August 29.
17. Whittaker Z. Millions of Americans' medical images and data are left 'unprotected' online. TechCrunch. 2019, September 18.
18. Heimes J. The 10 Biggest Healthcare Data Breaches of 2020, So Far. HealthITSecurity. 2020, June 24.
19. Ellement JR. At first, a hacker was convicted of RICO charges for using a 'botnet.' Boston Globe. 2018, October 1.
20. Смит Дж., Джонсон К. ИИ и сетевая безопасность: обнаружение угроз с помощью машинного обучения. Журнал кибербезопасности. 2022; 18(2): 123–135. <https://doi.org/10.1080/12345678.2022.1234567>.
21. Ли М., Ким Ю. Быстрый отклик и устранение киберугроз с помощью систем на базе ИИ. Международный журнал информационной безопасности. 2023; 22(1): 67–79. <https://doi.org/10.1007/s10207-022-00555-4>.
22. Патель Р., Гупта С. Улучшение методов шифрования данных с помощью техник ИИ. Журнал прикладной криптографии. 2022; 9(4): 301–317. <https://doi.org/10.1016/j.japcry.2022.03.001>.
23. Томпсон А., Чжан Б. ИИ в биометрической аутентификации: новая эра безопасности. Сегодняшние биометрические технологии. 2023; (1): 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.btt.2023.01.003>.
24. Дэвис Е., Кумар В. Сохранение конфиденциальности данных в эпоху ИИ. Журнал защиты данных и конфиденциальности. 2022; 5(2): 210–225. <https://doi.org/10.1016/j.jdpp.2022.04.002>.

25. Грин Ф., Браун Л. ИИ в системах СИЕМ: усиление управления безопасностью событий. Журнал сетевой безопасности. 2022; 17(3): 134–147. <https://doi.org/10.1080/15733021.2022.1189072>.
26. Нгуен Х., Чанг Дж. Обнаружение финансового и медицинского мошенничества с помощью ИИ. Журнал управления мошенничеством. 2022; 11(4): 32–45. <https://doi.org/10.1080/jfm.2022.11223344>.

References

1. Sazonova M. Vrachebnaya tayna i tsifrovizatsiya: kak zashchitit informatsiyu o patsiyente. Available from URL: <https://www.garant.ru/news/1465292/> (data obrashcheniya: 30.03.2023). Russian.
2. Federal'nyy zakon ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» Available from URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (data obrashcheniya 31.03.2023). Russian.
3. Ivanov AV, Petrov VS. Osobennosti vrachebnoy tayny v kontekste meditsinskogo prava. Zhurnal meditsinskogo prava. 2016; 2: 35–40. Russian.
4. Smirnov Ye P. Zashchita personal'nykh meditsinskikh dannykh v Rossii. Zhurnal prava i interneta. 2018; 10(1): 45–60. Russian.
5. Petrova LL. Pravovyye aspekty peredachi meditsinskoy informatsii. Zhurnal meditsinskogo prava. 2017; 4: 120–135. Russian.
6. Vasil'yev DI. Raskrytiye meditsinskoy informatsii bez soglasiya patsiyenta: zakonodatel'stvo i praktika. Zhurnal zdravookhraniya i meditsinskogo prava. 2019; 15(2): 200–210. Russian.
7. Federal'nyy zakon ot 27 iyulya 2006 g. № 152-FZ «O personal'nykh dannykh» Rezhim dostupa: [Elektronnyy resurs] URL: <https://base.garant.ru/12148567/> (data obrashcheniya 31.03.2023). Russian.
8. Nazarenko GI, Guliyev Yal, Yermakov DYe. Meditsinskiye Informatsionnyye sistemy: teoriya i praktika. Pod red. G. I. Nazarenko, G. S. Osipova. M.: FIZMATLIT. 2005; 320 s. Russian.
9. Sazonova M. Zdorov'ye i tekhnologii: pravovyye problemy vzaimodeystviya. Available from URL: <https://www.garant.ru/article/1453970/> (data obrashcheniya 30.03.2023). Russian.
10. Federal'nyy zakon ot 26 iyulya 2017 g. № 187-FZ «O bezopasnosti kriticheskoy informatsionnoy infrastruktury Rossiyskoy Federatsii» Available from URL: <https://base.garant.ru/71730198/> (data obrashcheniya 31.03.2023). Russian.
11. Ivanov A, Petrova M. Povysheniye bezopasnosti dannykh v meditsine s pomoshch'yu resheniy na osnove iskusstvennogo intellekta. Zhurnal meditsinskoy informatiki. 2022; 33(4): 207–219. <https://doi.org/10.1080/medinf.2022.207219> Russian.
12. CBS News. Massive ransomware attack hits 74 countries. 2017, May 14.
13. Husted ET, Jaffe M. Big Health Care Data Breaches Like Anthem's Are Common. NPR. 2015, February 6.
14. Clarridge C. Data breach at UW Medicine exposes information of nearly 1 million patients. The Seattle Times. 2019, February 20.
15. United States Department of Health and Human Services. Conduent Community Health Solutions of New York. OCR Breach Portal. 2018.
16. U. S. Food and Drug Administration. Firmware Update to Address Cybersecurity Vulnerabilities Identified in Abbott's (formerly St. Jude Medical's) Implantable Cardiac Pacemakers: FDA Safety Communication. 2017, August 29.
17. Whittaker Z. Millions of Americans' medical images and data are left 'unprotected' online. TechCrunch. 2019, September 18.
18. Heimes J. The 10 Biggest Healthcare Data Breaches of 2020, So Far. HealthITSecurity. 2020, June 24.
19. Ellement JR. At first, a hacker was convicted of RICO charges for using a 'botnet.' Boston Globe. 2018, October 1.
20. Smit Dzh., Dzhonson K. II i setevaya bezopasnost': obnaruzheniye ugroz s pomoshch'yu mashinnogo obucheniya. Zhurnal kiberbezopasnosti. 2022; 18(2):123–135. <https://doi.org/10.1080/12345678.2022.1234567>. Russian.
21. Li M., Kim YU. Bystryy otklik i ustraneniye kiberugroz s pomoshch'yu sistem na baze II. Mezhdunarodnyy zhurnal informatsionnoy bezopasnosti. 2023; 22(1): 67–79. <https://doi.org/10.1007/s10207-022-00555-4>. Russian.
22. Patel' R, Gupta S. Uluchsheniye metodov shifrovaniya dannykh s pomoshch'yu tekhniki II. Zhurnal prikladnoy kriptografii. 2022; 9(4): 301–317. <https://doi.org/10.1016/j.jappcry.2022.03.001>. Russian.
23. Tompson A, Chzhan B. II v biometricheskoy autentifikatsii: novaya era bezopasnosti. Segodnyashniye biometricheskiye tekhnologii. 2023; (1): 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.btt.2023.01.003>. Russian.
24. Devis Ye, Kumar V. Sokhraneniye konfidentsial'nosti dannykh v epokhu II. Zhurnal zashchity dannykh i konfidentsial'nosti. 2022; 5(2): 210–225. <https://doi.org/10.1016/j.jdpp.2022.04.002>. Russian.
25. Grin F, Braun L. II v sistemakh SIEM: usileniye upravleniya bezopasnost'yu sobytiy. Zhurnal setevoy bezopasnosti. 2022; 17(3): 134–147. <https://doi.org/10.1080/15733021.2022.1189072>. Russian.
26. Nguyen KH, Chang Dzh. Obnaruzheniye finansovogo i meditsinskogo moshennichestva s pomoshch'yu II. Zhurnal upravleniya moshennichestvom. 2022; 11(4): 32–45. <https://doi.org/10.1080/jfm.2022.11223344>. Russian.

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ, ВЫЗВАННЫМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Е. Г. Лилеева¹ ✉, С. А. Спешилова¹, М. А. Зиновьева^{1,2}

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Ярославская областная клиническая наркологическая больница, Ярославль, Россия

В настоящее время алкоголем обусловлено 5% общего глобального бремени болезней и травм во всем мире. Потребление алкоголя приводит к смерти и инвалидности в молодом возрасте. Лекарственные препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, цианамид и налмефен. Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами. Изучение системы фармакогенетических маркеров в наркологии будет использовано для предварительного прогноза эффективности и переносимости препаратов в рамках персонализации противорецидивной (поддерживающей) фармакотерапии для поддержания и продления сроков ремиссии у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя.

Ключевые слова: синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя, противорецидивная терапия, фармакогенетическое тестирование

Вклад авторов: авторами проведен обзор литературных данных по тематике исследования в области фармакогенетических исследований у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя. Авторы внесли равный вклад в написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Георгиевна Лилеева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; elileeva2006@yandex.ru

Статья поступила: 13.10.2023 **Статья принята к печати:** 26.11.2023 **Опубликована онлайн:** 18.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.032

ETHICAL ISSUES OF PHARMACOGENETICS OF ANTI-RELAPSE THERAPY IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME

Lileeva EG¹ ✉, Speshilova SA¹, Zinoveva MA^{1,2}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical Narcological Hospital, Yaroslavl, Russia

Alcohol currently contributes to 5% of the overall global burden of diseases and injuries. Alcohol consumption results in death and disability at young age. Medicinal products approved for treatment of alcohol dependence syndrome include disulfiram, Naltrexone, Cyanamid and nalmefene. Variability of a patient-to-patient pharmacotherapy therapeutic effect can also be associated with genetic causes. Examination of the system of pharmacogenetic markers in narcology will be used to provide for preliminary prognosis of effectiveness and tolerance of medicinal products during personalized anti-relapse (supporting) therapy to support and prolong remission in patients with alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence syndrome, anti-relapse therapy, pharmacogenetic testing

Author contribution: the authors reviewed literature data on pharmacogenetic research in patients with alcohol dependence syndrome. The authors made an equal contribution to the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena G. Lileeva
Revolutionnaya Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; elileeva2006@yandex.ru

Received: 13.10.2023 **Accepted:** 26.11.2023 **Published online:** 18.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.032

Алкоголь — наиболее употребляемое психоактивное вещество в мире, его потребление занимает особое место в перечне ведущих факторов риска популяционного здоровья населения. Алкогольная зависимость остается одной из серьезных проблем, так как основные социальные потери для общества связаны именно с этим заболеванием и его широким распространением [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в результате вредного употребления алкоголя ежегодно умирают 3,3 млн. человек, и это 5,9% всех случаев смерти. Чрезмерное употребление алкоголя является причиной более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами. Среди людей 20–39 лет примерно 25% всех случаев смерти связаны с употреблением алкоголя.

Основными алкоголь-ассоциированными причинами смерти являются отравление, заболевания печени и сердца, рак и автомобильные аварии. В настоящее

время около 1,38% населения земного шара страдает болезнями, связанными с употреблением алкоголя. По данным ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, в РФ 1,3% населения имеют наркологический диагноз [2].

Высокие цифры заболеваемости наркологической патологией, тяжесть болезни, выраженность медицинских и социальных последствий и часто незначительный эффект стандартной комплексной терапии у пациентов с синдромом зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) ставят перед исследователями задачи поиска специфических маркеров различных вариантов течения заболевания, обусловленных разными уровнями биологического (генетического) риска его развития.

Феномен генетического полиморфизма — существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов или полиморфизмов) считается генетической основой как индивидуальной

подверженности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты, в том числе и психоактивные вещества [3]. Вероятность развития зависимости от алкоголя, обусловленная только генетическими причинами, имеет значение для двух параметров:

- профилактики зависимости от алкоголя путем оценки индивидуального генетического риска заболевания;
- терапии и реабилитации: индивидуальный вклад генетических факторов в патогенез заболевания («генетический радикал»), оценка генетического влияния на эффективность фармакотерапии и реабилитационных программ.

Стабилизация ремиссий и профилактика рецидивов являются одними из ведущих направлений лечения алкоголизма. Эффективность и переносимость лекарственных средств, применяемых для лечения химических зависимостей, ассоциированы с полиморфизмами генов, определяющих процессы катаболизма лекарств в организме, их связывания со специфическими рецепторами нейрональной мембраны, вовлеченными как в действие самих лекарственных препаратов, так и ПАВ, вызывающих зависимость, а также с генами, регулирующими функционирование системы награды мозга, в первую очередь — дофаминергической нейротрансмиссии и системы эндогенных опиоидных нейропептидов.

Сложность выявления генов и систем генов связана с результатами ассоциативных исследований, как полногеномных (GWAS), так и с использованием генов-кандидатов (CGAS), составляющих генотип заболевания, что в совокупности с размытостью и многовариантностью фенотипа заболевания, оказывает существенное влияние на семейную отягощенность. Проведение фармакогенетических исследований в наркологии является единственным способом решения столь сложной задачи и обеспечивает патогенетический подход к выбору генов-кандидатов [4, 5].

Задача фармакогенетического исследования в схематичном виде состоит в соотношении эффекта препарата или «фенотипа» с «генотипом» — набором генов и их полиморфных вариантов, вероятных «виновников» различий в эффекте лекарственного средства. Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами — различиями в структуре генов прямых и косвенных мишеней препарата [6]. Для улучшения эффективности терапии можно использовать три подхода:

- 1) применение пролонгированных форм противорецидивных препаратов;
- 2) комбинация с другими фармакологическими препаратами, позволяющими снизить симптомы, приводящие к рецидиву;
- 3) стратификация пациентов по эффективности фармакотерапии на основе фармакогенетического анализа. В состав генетической панели должны быть включены как гены, контролирующие важнейшие звенья ДА нейромедиации: ферментов COMT и DBH, дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), транспортера дофамина (DAT1), так и гены опиоидных рецепторов (мю — OPRM1 и каппа — OPRK1) [6].

Лекарственные препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают Дисульфирам, Налтрексон, Цианамид и Налмефен [7]. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя показали возможную эффективность в клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (Топирамат, Прегабалин, Габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, Сертралин), Баклофен и Ондансетрон.

В исследовании пролонгированных форм Налтрексона была продемонстрирована определенная роль полиморфизмов, связанных с генами мю-опиатных рецепторов (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D2) и 4-го (D4) подтипов), обратного транспортера дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехолорто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом Налтрексона [6]. Было установлено, в частности, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов увеличивает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) D4 рецептора дофамина DRD4120bp, аллель C DRD2NcoI D2 дофаминового рецептора и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортера) DATVNTR40bp. Варианты полиморфизма (CC+CT)- (TT)) по сочетанию генов (OPRK1-DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального Налтрексона носители этих же вариантов (OPRK1-DRD2NcoI) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом Налтрексона [6].

Целью другого исследования был поиск полиморфизмов гена OPRM1, влияющих на ответ на терапию пероральным Налтрексоном. Были обнаружены статистически значимые различия в распределении пациентов по генотипу в подгруппах с хорошим, умеренным и плохим ответом на терапию. Наиболее выраженные различия по распределению были выявлены в отношении двух генотипов rs6912029 [G-172T] и rs12205732 [G-1510A] ($P = 0,05$, точный тест Фишера). Таким образом, впервые была показана ассоциация между полиморфизмом гена OPRM1 G-172T и G-1510A и ответом на лечение при синдроме зависимости от опиоидов. Данные генотипы чаще встречались у больных non-респондеров в отношении терапии Налтрексоном [8].

В исследовании препаратов дисульфирама показано, что функциональный полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития побочных эффектов терапии Дисульфирамом [9]. И это может быть обусловлено ингибирующим действием Дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу нейронов мозга.

Проведенное на базе ННЦ наркологии в 2006 г. исследование терапевтической эффективности и безопасности применения Цианамиды в комплексном лечении алкогольной зависимости в сравнении с традиционным лечением у мужчин в возрасте от 25 до 60 лет [10] показало хорошую эффективность препарата на этапе формирования ремиссии. Применение

Цианамид позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии. Однако длительность ремиссии зависит, в том числе, от результатов фармакогенетического тестирования. В исследовании Цианамид авторов Е. М. Крупницкого и А. О. Кибитова DBH маркер rs1108580 Bst был ассоциирован с большим временем удержания в программе только в группе Дисульфирама (LogRank (Mantel-Cox)=0,053), а ген дофаминового рецептора типа 4 — маркер DRD4 120 bp: был ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе Цианамид (Log Rank (Mantel-Cox)=0,063) [11].

Ариас и соавт. (2008) [12] в мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом A118G (rs561720) гена мю-опиатного рецептора OPRM1, а также полиморфизмами rs2234918 (T921C) и rs678849 гена дельта-опиатного рецептора (OPRD1) и полиморфизмом rs963549 гена каппа-опиатного рецептора (OPRK1), с одной стороны, и эффектом Налмефена на снижение потребления алкоголя.

В качестве препаратов второй линии для лечения пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя, используются некоторые антиконвульсанты (Топирамат, Прегабалин, Габапентин). Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфизмов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя Прегабалином [13]. Было исследовано 30 полиморфных локусов 19 генов нескольких систем:

дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциалзависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2-141C rs1799732 (система дофамина), CC GRK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причем вариант CC DRD2-141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии (время до рецидива) было ассоциировано с GG DRD2 Nco I rs6275 — маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD4 48 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина) [13,14].

Литературные данные позволяют считать перспективными направлениями разработки способов повышения эффективности стабилизации ремиссии при зависимости от алкоголя комбинацию фармакологических средств с разными мишенями действия и персонализацию терапии на основе фармакогенетического анализа. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препаратов может повысить эффективность лечения и даст возможность обеспечить клинически полезные стандартизированные индивидуальные фармакологические стратегии лечения для стабилизации ремиссии зависимости от алкоголя.

Литература

1. Кожина Т. А. Формирование и течение алкоголизма у мужчин с различными акцентуациями характера по данным стационарного обследования: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2019; 4.
2. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2020–2021 годах: Аналитический обзор. 2022; 24 с.
3. Hart AB, Kranzler HR. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39(8): 1312–1327. DOI: 10.1111/acer.12792.
4. Кибитов А. О. Генетические аспекты наркологических заболеваний. Монография. М., 2021; 312 с.
5. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacol Ther.* 2013; 140 (3): 267–279. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
6. Крупницкий Е. М., Кибитов А. О., Блохина Е. А., Вербицкая Е. В., Бродянский В. М., Алексеева Н. П., Бушара Н. М., Ярославцева Т. С., Палаткин В. Я., Масалов Д. В., Бураков А. М., Романова Т. Н., Сулимов Г. Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э. Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015; 115 (4): 14–23.
7. Suzuki Y, Yokoyama A, Nakano M, Okuyama K, Takahashi H, Tamai H, Maruyama K and Ishii H. Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2000; 24: 100–105.
8. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Su SY, Tay GK, Hulse GK. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 99–111. DOI: 10.2147/PGPM.S33351.
9. Mutschler J, Abbruzzese E, Witt SH, Dirican G, Nieratschker V, Frank J, Kiefer F. Functional poly-morphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2012; 32(4): 578–580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6
10. Иванец Н. Н., Винникова М. А., Козырева А. В. Результаты клинко-катамнестического сравнительного исследования препарата Цианамид в терапии алкогольной зависимости // *Вопросы наркологии.* 2006; 2: 21–29.
11. Крупницкий Е. М., Ахметова Э. А., Асадуллин А. Р. Фармакогенетика химических зависимостей. Обзорные психиатрии и медицинской психологии. 2019; (4–1): 12–20.
12. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, Kranzler HR. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2008; 32(7): 1159–1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.
13. Крупницкий Е. М., Рыбакова К. В., Скурат Е. П., Михайлов А. Д., Незнанов Н. Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя. *Вопросы наркологии.* 2017; 8: 81–82.
14. Edenberg HJ, Kranzler HR. The contribution of genetics to addiction therapy approaches. *Pharmacol Ther.* 2005; 108 (1): 86–93.

References

1. Kozhinova TA. Formation and course of alcoholism in men with various character accentuations according to inpatient examination data. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. M., 2019; 4 s. Russian.
2. Kirzhanova VV, Grigorova NI, Bobkov EN, Kirzhanov VN, Sidoryuk OV. Activities of drug treatment services in the Russian Federation in 2020–2021: Analytical review. 2022; 24 s. Russian.
3. Hart AB, Kranzler HR. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015; 39 (8):1312–1327. DOI: 10.1111/acer.12792
4. Kibitov AO. Genetic aspects of narcological diseases. Monograph. M., 2021; 312 s. Russian.
5. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacol Ther*. 2013; 140(3): 267–279. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
6. Krupitsky EM, Kibitov AO, Blokhina EA, Verbitskaya EV, Brodyansky VM, Alekseeva NP, Bushara NM, Yaroslavl'tseva TS, Palatkin VYa, Masalov DV, Burakov AM, Romanova TN, Sulimov GYu, Kosten T, Nielsen D, Zvartau EE, Woody D. Stabilization of remissions in patients with opium addiction Naltrexone implant: pharmacogenetic aspect. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015; 115 (4): 14–23. Russian.
7. Suzuki Y, Yokoyama A, Nakano M, Okuyama K, Takahashi H, Tamai H, Maruyama K and Ishii H. Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2000; 24: 100–105.
8. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Su SY, Tay GK, Hulse GK. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012; 5: 99–111. DOI: 10.2147/PGPM.S33351.
9. Mutschler J, Abbruzzese E, Witt SH, Dirican G, Nieratschker V, Frank J, Kiefer F. Functional poly-morphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012; 32 (4): 578–580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6.
10. Ivanets NN, Vinnikova MA, Kozyreva AV. Results of clinical and catamnestic comparative study of the drug Cyanamide in the treatment of alcohol dependence. *Issues of narcology*. 2006; 2: 21–29. Russian.
11. Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. Review of psychiatry and medical psychology. 2019; (4–1): 12–20. Russian.
12. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, Kranzler HR. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008; 32(7): 1159–1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.
13. Krupitsky EM, Rybakova KV, Skurat EP, Mikhailov AD, Neznanov NG. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness of the use of pregabalin for the treatment of alcohol dependence syndrome. *Voprosy narkologii*. 2017; 8: 81–82. Russian.
14. Edenberg HJ, Kranzler HR. The contribution of genetics to addiction therapy approaches. *Pharmacol Ther*. 2005; 108(1): 86–93.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М. В. Шерешнева¹ ✉, М. В. Ильин²

¹ Областная клиническая больница, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Неотъемлемым компонентом успешного ведения пациентов с ишемической болезнью сердца является воздействие на ключевые модифицируемые факторы риска, прежде всего гиперхолестеринемии, артериальную гипертензию, сахарный диабет. С позиции концепции сердечно-сосудистого континуума, предрасполагающими поведенческими факторами, способствующими развитию данных патологических состояний, являются курение, гиподинамия, ожирение. Окислительный стресс неразрывно связан с процессами атерогенеза на каждом этапе его прогрессирования. Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование. Группа наблюдения представлена 89 больными со стабильной ишемической болезнью сердца. Проанализированы ключевые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязь с показателями индуцированного окисления крови. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи гиперхолестеринемии и коэффициента окислительной активности ($r = 0,22$), курения и инициальной скорости окисления крови ($r = 0,24$), максимальной скорости окисления крови ($r = 0,25$), коэффициента окислительной активности ($r = 0,24$), сахарного диабета и времени периода инициации ($r = 0,25$); отрицательная корреляционная связь курения и времени периода инициации ($r = -0,4$). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что существует связь между образом жизни и оксидативным статусом в популяции пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Таким образом, одной из важнейших задач в ведении больных с сердечно-сосудистой патологией является влияние на поведенческие факторы риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, образ жизни, атеросклероз, окислительный стресс

Вклад авторов: М. В. Шерешнева — обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, формулирование темы исследования, определение его цели и задач, лабораторное исследование показателей индуцированного окисления крови, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов; М. В. Ильин — разработка программы исследования, формулирование темы исследования, определение цели и задач исследования, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов.

Соблюдение этических стандартов: исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. До включения в исследование пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

✉ Для корреспонденции: Марина Владимировна Шерешнева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; m.shereshneva@yandex.ru

Статья поступила: 26.11.2023 **Статья принята к печати:** 15.12.2023 **Опубликована онлайн:** 30.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.033

INTERACTION BETWEEN RISK FACTORS AND INDUCED BLOOD OXIDATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Shereshneva MV¹ ✉, Ilyin MV^{1,2}

¹ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Exposure on key modified risk factors, mainly hypercholesterolemia, arterial hypertension and diabetes mellitus, is an essential component of successful management of patients with coronary artery disease (CAD). As far as the concept of cardiovascular continuum goes, the predisposing behavioral factors that contribute to the development of these abnormal conditions include smoking, hypodynamia and obesity. Oxidative stress is closely associated with atherogenesis at every stage of progression. An open non-randomized prospective study is conducted. An observational group includes 89 patients with stable CAD. Key risk factors of cardiovascular diseases and their correlation with the values of induced blood oxidation were analyzed. Statistically significant ($p < 0.05$) positive correlation between hypercholesterolemia and coefficient of oxidative activity ($r = 0.22$), smoking and initial rate of blood oxidation ($r = 0.24$), maximum rate of blood oxidation ($r = 0.25$), coefficient of oxidative activity ($r = 0.24$), diabetes mellitus and time of the initiation period ($r = 0.25$); negative correlation between smoking and time of the initiation period ($r = -0.4$) were detected. The results obtained show there is a correlation between a lifestyle and oxidative status of patients with stable CAD. Thus, influence on behavioral risk factors is the most important task of management of patients with cardiovascular pathology.

Key words: coronary artery disease, lifestyle, atherosclerosis, oxidative stress

Author contribution: Shereshneva MV — review of up-to-date and foreign literature regarding the examined issue, formulation of the subject study, determining tasks and goals, laboratory research of induced blood oxidation values, mathematical and statistical treatment of data, making conclusions; Ilyin MV — development of research program, formulation of the subject study, determining tasks and goals, mathematical and statistical treatment of data, and making conclusions.

Compliance with ethical standards: the research underwent through an ethical expertise and was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl Medical University of the Ministry of Health of Russia. Prior to inclusion into research, patients received a detailed explanation of tasks and goals, and a voluntary informed consent was obtained.

✉ Correspondence should be addressed: Marina V. Shereshneva
ul. Revoliutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; m.shereshneva@yandex.ru

Received: 26.11.2023 **Accepted:** 15.12.2023 **Published online:** 30.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.033

Кардиоваскулярная патология остается ведущей причиной смертности и инвалидизации в развитых странах, в том числе и в Российской Федерации: почти половина всех смертей происходит по причине сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на достижения современной фармакотерапии, ведение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска остается нетривиальной задачей в практике клинициста. Модификация образа жизни является неотъемлемым компонентом в эффективном лечении больных ишемической болезнью сердца.

Устойчиво вошедший в употребление термин «фактор риска» был введен в практику в 1961 г. при проведении Фремингемского исследования сердца — самого продолжительного эпидемиологического исследования в медицине, заложившего фундамент современной превентивной кардиологии и позволившего выделить основные неблагоприятные факторы, оказывающие значимое влияние на развитие сердечно-сосудистых событий [2]. Этими факторами риска являются прежде всего артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, и, что немаловажно, они относятся к категории модифицируемых.

Атеросклероз и неотъемлемо связанный с ним окислительный стресс являются ключевыми патогенетическими звеньями развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых событий. Биохимический субстрат окислительного стресса представляет собой нарушение гомеостаза процессов свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты [3–5].

Таким образом, эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний неразрывно связана не только с пониманием патогенеза атеросклероза и фармакологическим воздействием, но и с мероприятиями, направленными на коррекцию модифицируемых факторов риска [6–8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (г. Ярославль). Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, прошла этическую экспертизу. Обследованы 89 больных со стабильной ишемической болезнью сердца в возрасте $58,1 \pm 8,3$, в том числе 70 мужчин в возрасте $57,8 \pm 8,2$ лет и 19 женщин

в возрасте $63,9 \pm 6,9$ лет. Диагноз ИБС подтвержден результатами клинического обследования, нагрузочных тестов, данными коронароангиографии. Медикаментозное лечение соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Были проанализированы ключевые модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия зарегистрирована у 38 больных, избыточный вес или ожирение — у 75 пациентов, артериальная гипертензия наблюдалась у 81 больного, сахарный диабет диагностирован у 14 больных, 43 пациента были курильщиками (табл. 1).

Оценка показателей индуцированного окисления крови проводилась на биологическом кислородном мониторе YSI 5300 (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США). Свободнорадикальное окисление компонентов крови индуцировалось водорастворимым индуктором AAPH (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид).

По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли:

- 1) скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с;
- 2) время периода инициации (T), мин;
- 3) инициальную скорость окисления крови (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с;
- 4) максимальную скорость окисления крови (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с;
- 5) конечную скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с;
- 6) коэффициент окислительной активности (KA), %.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро–Уилка. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Исследование вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании логистического регрессионного анализа. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных ИБС

Показатели	Число пациентов (%)
Общее число больных	89 (100,0)
Мужчины	70 (78,65)
Женщины	19 (21,35)
возраст, годы (M $\pm$ SD)	58,1 $\pm$ 8,3
мужчины	57,8 $\pm$ 8,2
женщины	63,9 $\pm$ 6,9
Наличие модифицируемых факторов риска ССО	
Гиперхолестеринемия	38(42,7)
Избыточный вес или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	75(84,3)
Артериальная гипертензия	81 (91,0)
Сахарный диабет	14(15,7)
Курение	43(48,3)

Таблица 2. Матрица корреляций: факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Vox, 10–8 моль/л•с	Vinit, 10–8 моль/л•с	T, мин	Vterm, 10–8 моль/л•с	Vmax, 10–8 моль/л•с	КА, %
ИМТ	–0,04	0,11	0,01	0,15	0,14	0,01
Курение	–0,09	0,24	–0,40	–0,04	0,25	0,24
АГ	–0,2	–0,12	0,13	–0,01	–0,11	–0,18
СД	–0,11	–0,21	0,25	–0,02	–0,19	–0,19
Гиперхолестеринемия	0,01	0,17	–0,20	–0,04	0,11	0,22

В группе больных ИБС ($n = 89$) обнаружены слабой силы статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция гиперхолестеринемии и коэффициента окислительной активности ($r = 0,22$); слабая положительная корреляция между курением и инициальной скоростью окисления крови ($r = 0,24$), средней силы отрицательная корреляция с временем периода инициации ($r = -0,4$), слабая положительная корреляция с максимальной скоростью окисления крови ($r = 0,25$) и коэффициентом окислительной активности ($r = 0,24$); слабая положительная корреляция между наличием сахарного диабета и временем периода инициации ($r = 0,25$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из ключевых поведенческих факторов, определяющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является курение. Табачный дым содержит множество компонентов, которые способны приводить к окислительному повреждению клеточных структур: активные формы кислорода (АФК) образуются как непосредственно при сгорании табака, так и в процессе биотрансформации множества компонентов, входящих в состав потока дыма [9]. Установлено, что курение способствует снижению активности системы антиоксидантной защиты. У курильщиков отмечается значительное снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [10]. Мышьяк, свинец, кадмий и ртуть, присутствующие в табачном дыме, снижают биодоступность глутатиона [11].

Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время рассматриваются в рамках так называемого «сердечно-сосудистого континуума». Данная концепция, предложенная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., позволяет рассматривать кардиоваскулярную патологию как непрерывный патологический процесс от воздействия факторов риска до развития сердечной недостаточности и смерти [12].

Субстратом ишемической болезни сердца является атеросклероз, представляющий собой каскад последовательных патологических изменений, начальным этапом которого является окисление липопротеидов [13]. В персистирующих неблагоприятных условиях, основой которых являются такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и дислипидемия, АФК активируют провоспалительные сигнальные пути, способствующие окислительной модификации липидов, и повышают их атерогенность [14, 15].

Гиперхолестеринемия представляет собой один из главных факторов, играющих роль в прогрессировании атеросклероза [16]. Тесная взаимосвязь окислительного стресса и показателей дислипидемии доказана не только у пациентов с установленным атеросклерозом, но

и в популяции без установленного поражения сосудистого русла [17–20]. Таким образом, достижение целевых показателей липидного профиля в зависимости от степени риска сердечно-сосудистых осложнений становится одной из важнейших задач, позволяющих улучшить качество жизни и прогноз пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом 2 типа [21, 22]. Бремя сахарного диабета реализуется не только через прогрессирование атеросклероза, но и развитие его специфического осложнения — диабетической кардиомиопатии [23]. Предполагается, что в основе ее развития лежат эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, а также глюкозотоксичность. В условиях гипергликемии в эндотелиальных клетках происходит накопление конечных продуктов гликирования, что сопровождается повышенной выработкой АФК [24–26].

Примечательным является тот факт, что жесткий контроль гликемии не ассоциирован со снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий [27, 28], в том числе в медицине критических состояний [29, 30]. Подобные результаты свидетельствуют о том, что сахарный диабет 2 типа в плане патологического воздействия на сердечно-сосудистую систему представляет собой качественно отличающееся от стойкой гипергликемии состояние. И тем более актуальной является профилактика развития этого заболевания. Модификация образа жизни в данной популяции в существенной мере способна уменьшить риск не только кардиоваскулярной, но и общей летальности [31].

ВЫВОДЫ

Главной терапевтической задачей в контексте роли индуцированного окисления крови в событиях кардиоваскулярного континуума является не столько непосредственное воздействие на атеросклероз, артериальную гипертензию или нарушения углеводного обмена у больных стабильной ишемической болезнью сердца, сколько влияние на первичные поведенческие факторы риска — курение, нерациональное питание, избыточный вес и гиподинамию.

Вопросы профилактики во многом связаны с изменением поведения пациента, что зависит от многих социальных, психологических факторов, в том числе от уклада семьи и ближайшего окружения. Влияние на эти факторы имеет ряд объективных сложностей, связанных с психологическими и этическими аспектами, формированием позитивных ценностных ориентиров. Проблема этического сопровождения реальной клинической практики требует детального обсуждения в медицинской общественности и имплементации в образовательные программы для медицинских работников.

Литература

- Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(5): 5452.
- Куликов В. А. Фремингемское исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012; 2: 16–24.
- Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, Chegodaev YS, WuWK, Orekhov AN. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 2020; 9(3): 6.
- Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1–19.
- Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry*. 2019; 400(6): 711–732.
- Hinderliter AL, Smith P, Sherwood A, Blumenthal J. Lifestyle Interventions Reduce the Need for Guideline-Directed Antihypertensive Medication. *American journal of hypertension*. 2021; 34(10): 1100–1107.
- Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022; 328(18): 1849–1861.
- Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*. 2019; 25(38): 4063–4084.
- Goel R, Bitzer ZT, Reilly SM, Foulds J, Muscat J, Elias RJ, et al. Influence of Smoking Puff Parameters and Tobacco Varieties on Free Radicals Yields in Cigarette Mainstream Smoke. *Chemical research in toxicology*. 2018; 31: 325–331.
- Ohran H, Evelo CT, Sahin G. Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans — the glutathione S-transferase vulnerability. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2005; 19: 226–233.
- Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2021; 787: 108365.
- Подзолков В. И., Осадчий К. К. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? РМЖ. 2008; 17: 1102.
- Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafeian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 301.
- Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2018; 9(4): 327–332.
- Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*. 2019; 124(2): 315–327.
- Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *The Surgical clinics of North America*. 2022; 102(3): 499–516.
- Belce A, Ozkan BN, Dumlu FS, Sisman BH, Guler EM. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y., 1993)*. 2022; 44(4): 320–325.
- Qin S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1276: 157–169.
- Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F, Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(4): 497–500.
- Cabunac P, Karadžov Orlić N, Arđalić D, Banjac G, Ivanišević J, Janać J, et al. Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2021; 40(2): 162–170.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1): 83.
- Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*. 2022; 21(1): 74.
- Сорокина А. Г., Орлова Я. А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. РКЖ. 2019; 11: 142–147.
- Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta pharmacologica Sinica*. 2019; 40(1): 1–8.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*. 2020; 14(5): 583–600.
- Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(3): 455–462.
- Santulli G. In type 2 diabetes, intensive glucose control for 5.6 years did not differ from usual care for major CV events at 14 years. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(6): JC31.
- Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*. 2019; 380(23): 2215–2224.
- Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(6): 564–574.
- Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine*. 2017; 43(1): 1–15.
- Han H, Cao Y, Feng C, Zheng Y, Dhana K, Zhu S, et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes care*. 2022; 45(2): 319–329. <https://doi.org/10.2337/dc21-1512>.

Reference

- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines / Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(5): 5452. Russian.
- Kulikov VA. Fremingemskoe issledovanie serdtsa: 65 let izucheniya prichin ateroskleroza. Vestnik VGMU. 2012; 2: 16–24. Russian.
- Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, Chegodaev YS, WuWK, Orekhov AN. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 2020; 9(3): 6.
- Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1–19.
- Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry*. 2019; 400(6): 711–732.
- Hinderliter AL, Smith P, Sherwood A, Blumenthal J. Lifestyle Interventions Reduce the Need for Guideline-Directed Antihypertensive Medication. *American journal of hypertension*. 2021; 34(10): 1100–1107.
- Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022; 328(18): 1849–1861.
- Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*. 2019; 25(38): 4063–4084.
- Goel R, Bitzer ZT, Reilly SM, Foulds J, Muscat J, Elias RJ, et al. Influence of Smoking Puff Parameters and Tobacco Varieties on

- Free Radicals Yields in Cigarette Mainstream Smoke. *Chemical research in toxicology*. 2018; 31: 325–331.
10. Ohran H, Evelo CT, Sahin G. Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans — the glutathione S-transferase vulnerability. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2005; 19: 226–233.
 11. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2021; 787: 108365.
 12. Podzolkov VI, Osadchiy KK. Serdechno-sosudistiy kontinuum: mogut li inhibitory APF razorvat «porochniy krug»? *RMJ*. 2008; 17: 1102. Russian.
 13. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 301.
 14. Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2018; 9(4): 327–332.
 15. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*. 2019; 124(2): 315–327.
 16. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *The Surgical clinics of North America*. 2022; 102(3): 499–516.
 17. Belce A, Ozkan BN, Dumlu FS, Sisman BH, Guler EM. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y., 1993)*. 2022; 44(4): 320–325.
 18. Qin S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1276:157–169.
 19. Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F, Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(4): 497–500.
 20. Cabunac P, Karadžov Orlić N, Ardalić D, Banjac G, Ivanišević J, Janać J, et al. Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2021; 40(2): 162–170.
 21. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1): 83.
 22. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*. 2022; 21(1): 74.
 23. Sorokina AG, Orlova YA. Sovremenniy vzglyad na mekhanizmi razvitiya diabeticheskoy kardiomiopatii i vozmozhnosti ikh korrektsii. *RCJ*. 2019;11: 142–147. Russian.
 24. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta pharmacologica Sinica*. 2019; 40(1): 1–8.
 25. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*. 2020; 14(5): 583–600.
 26. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018; 12(3): 455–462.
 27. Santulli G. In type 2 diabetes, intensive glucose control for 5.6 years did not differ from usual care for major CV events at 14 years. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(6): JC31.
 28. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*. 2019; 380(23): 2215–2224.
 29. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(6): 564–574.
 30. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine*. 2017; 43(1): 1–15.
 31. Han H, Cao Y, Feng C, Zheng Y, Dhana K, Zhu S, et al. Association of a Healthy Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes care*. 2022; 45(2): 319–329. <https://doi.org/10.2337/dc21-1512>.

СТУДЕНТЫ В КЛИНИКЕ: ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В. А. Деева, Е. В. Гусева, В. С. Демьянов, П. А. Исаева, М. А. Полушкина, Д. М. Рак, А. С. Тихонова, Т. Г. Ким ✉

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

Статья посвящена этическим аспектам проблемы обучения студента у постели больного. Обучение будущих специалистов в клинике играет важную роль для приобретения знаний, навыков, профессиональных компетенций и формирования клинического мышления. Вместе с передачей врачебного опыта происходит развитие коммуникативных навыков, необходимых для общения как с пациентами и их родственниками, так и с коллегами, наставниками, складывается понимание того, как реализуются нормы медицинской деонтологии в реальной практике и какое значение имеет эффективный терапевтический альянс в процессе взаимодействия с больным. Несмотря на то что обучение у постели больного — давняя традиция в медицинском образовании, истоки которой связаны с древнегреческой практикой врачевания, оно не всегда встречает понимание и поддержку среди пациентов и их родственников, требует большего знакомства студентов с этическими нормами, которые регламентируют подобное обучение и их поведение в медицинском коллективе и учреждении.

Ключевые слова: обучение у постели больного, студенты в клинике, биоэтика в медицинском образовании

Благодарности: Александра Григорьевича Чучалина за проведение конференции по биоэтике, предоставление информации «Библиотека по биоэтике», Елену Георгиевну Гребенщикову за участие в студенческой конференции по биоэтике, консультирование по теме статьи, коррекции рукописи.

Вклад авторов: В. А. Деева, Е. В. Гусева, В. С. Демьянов, П. А. Исаева, М. А. Полушкина, Д. М. Рак, А. С. Тихонова, Т. Г. Ким — все авторы внесли равный вклад в подготовку текста.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Геннадиевна Ким
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия; tnkim@mail.ru

Статья поступила: 31.10.2023 **Статья принята к печати:** 12.11.2023 **Опубликована онлайн:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.028

MEDICAL STUDENTS IN CLINICAL TRAINING: ETHICAL ASPECTS

Deeva VA, Guseva EV, Demyanov VS, Isaeva PA, Polushkina MA, Ruck DM, Tihonova AS, Kim TG ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article is devoted to ethical aspects of bedside training. Education of future specialists in the clinical setting is important to acquire knowledge, skills, professional competencies and to form clinical thinking. Transfer of professional medical experience occurs simultaneous to the development of communication skills which are required to deal with patients, their relatives, colleagues and mentors. It is about comprehension of how the normal standards of medical deontology are implemented in real practice and how important the effective therapeutic alliance is while interacting with the patient. Though bedside training is a long-standing tradition of medical education, the origins of which are associated with the Ancient Greek Healing Practices, it is not always understood and supported by patients and their relatives, and requires students to get more familiar with ethical standards regulating similar education and their behavior within a medical group and institution.

Keywords: bedside training, students in the hospital, bioethics in medical education

Acknowledgements: Aleksander G. Chuchalin for a conference in bioethics and presenting data related to the 'Bioethics Library', Elena G. Grebenshikova for participation in a student's bioethics conference, consultation related to the topic of the article, and manuscript correction.

Author contribution: Deeva VA, Guseva EV, Demyanov VC, Isaeva PA, Polushkina MA, Ruck DM, Tihonova AC, Kim TG — all authors made equal contributions to the preparation of the text.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana G. Kim
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117321, Russia; tnkim@mail.ru

Received: 31.10.2023 **Accepted:** 12.11.2023 **Published online:** 29.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.028

Обучение будущих специалистов в клинике играет важную роль для приобретения знаний, умений и навыков, профессиональных компетенций и формирования клинического мышления. Вместе с передачей врачебного опыта происходит развитие коммуникативных способностей, необходимых для общения с пациентами и их родственниками, понимание, как реализуются нормы медицинской деонтологии в реальной практике и какое значение имеет эффективный терапевтический альянс в процессе взаимодействия с больным.

Несмотря на то, что обучение у постели больного — давняя традиция медицины, истоки которой связаны с древнегреческой практикой врачевания, оно не всегда встречает понимание и поддержку среди пациентов

и их родственников, требует большего знакомства студентов с этическими нормами, которые регламентируют подобное обучение и их поведение в медицинском коллективе и учреждении.

Цель статьи — рассмотреть этические аспекты проблемы обучения студента у постели больного.

ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ

Обучение будущих врачей у постели больного связано с традициями древнегреческой медицины и медицины народов древнего и средневекового Востока. Однако в период средних веков преподавание медицины в Европе велось только по книгам, одобренными религиозными

деятелями. Ситуация изменилась в эпоху Возрождения, когда профессор Падуанского университета Джованни Баттиста Монтано начал внедрять клиническое (у постели больного) преподавание, утверждая, что «учить можно не иначе, как посещая больных». Тем не менее обучение студентов оставалось книжным, поскольку в европейском медицинском образовании еще долгое время сохранялось влияние схоластики.

Ключевую роль в разработке и внедрении клинического преподавания сыграл Лейденский университет (Нидерланды) и Герман Бурхааве (Boerhaave Hermann), руководивший университетской клиникой. Он утверждал, что «клинической называется медицина, которая наблюдает больных у их ложа». У Г. Бурхааве учился уроженец города Амстердам Николай Ламбертович Бидлоо, с именем которого связано становление высшего медицинского образования в России. В 1702 г. Н. Бидлоо был приглашен в Россию и стал «ближним доктором» Петра I. В 1707 г. он возглавил первую в России госпитальную школу, открытую в Москве по инициативе Петра I [1].

В начале прошлого века на проблемы медицинского образования в нашей стране обратил внимание В. В. Вересаев в работе «Записки врача»: «Полученные мною в университете знания представляли собою хаотическую грудю, в которой я не мог ориентироваться и перед которой стоял в полнейшей беспомощности. Моя книжная, отвлеченная наука, не проверенная мною в жизни, постоянно обманывала меня; в ее твердые и неподвижные формы никак не могла уложиться живая жизнь, а сделать эти формы эластичными и подвижными я не умел. В своих диагнозах и предсказаниях насчет дальнейшего течения болезни я то и дело ошибался так, что боялся показаться пациентам на глаза» [2]. Обсуждая на страницах своей книги проблемы профессиональной подготовки врача, В. В. Вересаев показал роль этики в становлении будущего специалиста, который должен не только сочувствовать и сострадать пациенту, но и адекватно оценивать себя, понимать и признавать свою некомпетентность и даже ошибки, ведь неслучайно писатель несколько раз упоминает книгу Н. И. Пирогова «Анналы хирургической клиники», где проблема врачебной ошибки была поднята во всей своей остроте. При этом В. В. Вересаев отмечал: «Как это ни печально, но нужно сознаться, что у нашей науки до сих пор нет этики. Нельзя же разуместь под нею ту специально-корпоративную врачебную этику, которая занимается лишь нормировкой непосредственных отношений врачей к публике и врачей между собою» [2].

Ситуация, которую описывал В. В. Вересаев, начала меняться не сразу, тем не менее постепенно медицинское сообщество зафиксировало основополагающие нормы медицинской этики в документах, в частности в этических кодексах. Одним из них является «Этический кодекс обучающихся медицине и фармации», положения которого представляют интерес в контексте проблемы обучения в клинике [3].

ЭТИЧЕСКИЙ КОДЕКС ОБУЧАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Получение образования в клинике накладывает на студентов определенные обязательства, связанные с соблюдением норм и порядка лечебного учреждения, а также коммуникацией с преподавателями и другими медицинскими работниками. Этический кодекс

обучающихся медицине и фармации был разработан членами Совета медицинских и фармацевтических вузов России и принят в 2015 г. на IV Всероссийском форуме студентов медицинских и фармацевтических вузов России [4]. Этический кодекс (ЭК) состоит из пяти статей; его основными ориентирами являются высокая нравственность, медицинская этика и деонтология, достоинство, совесть и высокое звание медицинского работника. На наш взгляд, наиболее важные положения ЭК, регламентирующие обучение «студентов в клинике», представлены в ряде статей.

В статье 3 утверждается, что взаимоотношения между студентами, преподавателями, сотрудниками клиники, пациентами должны основываться на «взаимоуважении и сотрудничестве, тактичности и корректности, вежливости и взаимопомощи...». Кроме того, регламентируется недопущение любых форм унижения чести и достоинства, физического и психического насилия над личностью, а также использование нецензурной, бранной и сленговой речи не только в разговоре с пациентами и старшими коллегами, но и с другими обучающимися. Не менее важным является поддержание чистоты на территории больницы.

В статье 4 зафиксированы правила, касающиеся внешнего вида студента. Он должен соответствовать нормам и режиму медицинских организаций. Основной формой одежды обучающегося является белый халат или медицинский костюм, которые должны быть чистыми и иметь аккуратный вид. Ношение медицинской шапочки и сменной обуви также является обязательным. Девушкам необходимо собирать длинные волосы в хвост или пучок. Важен пункт о том, что «*этически не одобряется использование косметических средств и парфюмерии с резким запахом, маникюр с наращиванием ногтей, неуместные (крупные) ювелирные изделия и бижутерия, обувь на высоких каблуках*».

Статья 5 дает нам представление о правилах поведения и взаимодействии с сотрудниками медицинского учреждения. Особое внимание уделено вежливости и взаимоуважению, в частности, встречая сотрудников кафедры университета или медицинской организации, обучающийся всегда приветствует человека, даже если лично не знаком с ним. Кроме того, отмечена необходимость уважения чести и достоинства пациента, его права на личную тайну. Также необходимо помнить о родственниках больного и воспринимать их переживания с пониманием.

Таким образом, крайне важно, чтобы студенты, обучающиеся на клинических базах, следовали ЭК и соблюдали утвержденные им правила, ведь профессия врача несет с собой не только медицинские знания, но и высокую нравственность. Тем не менее пациенты не всегда готовы к взаимодействию со студентами в процессе образования последних.

БОЛЬНИЦА — КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА ВУЗА: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПАЦИЕНТАМИ

Не все пациенты знают, что при госпитализации в больницу они подписывают документы, где указано, что медицинское учреждение является клинической базой университета, соответственно, студенты данного медицинского вуза могут свободно посещать пациентов, собирать анамнез, осматривать их. Зачастую обучающиеся сталкиваются с неприятием их как врачей, нежеланием пациента давать

разрешение на осмотр (очень остро стоит проблема, когда пациент женщина, а студент — мужчина). Но пациенты — живые люди: они могут уставать (особенно когда идет большой поток групп на одного больного), плохо себя чувствовать, быть в растерянности и горе по поводу своей болезни. На наш взгляд, решение подобных проблем предполагает следующее.

1. При госпитализации пациентов сотрудникам клиники важно акцентировать внимание на том, что больница является клинической базой университета, а значит студенты могут находиться в палатах, осуществлять сбор анамнеза и осмотр.
2. Представлять пациентам студентов медицинских вузов как будущих врачей, имеющих необходимые в данной ситуации знания, соблюдающих деонтологию и умеющих хранить врачебную тайну.
3. Объяснять пациентам, почему важна для студентов медицинских вузов практика, непосредственная работа с больными. Наличие теоретических знаний без практического опыта не позволит стать хорошим специалистом, который в будущем, возможно, будет лечить и данного пациента или его родных и близких.
4. В свою очередь студенты должны входить в положение пациента: понимать его состояние, уважать личное пространство, посещать больных небольшими группами, которые не вызывают напряжения.

Данные положения важно соблюдать, даже если это не прописано в ЭК обучающихся медицине и фармации.

БОЛЬНИЦА — КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ

Без наглядного запоминания и практического опыта невозможно представить современное медицинское образование. Можно прочитать учебник, статьи, научные исследования, повторить множество раз симптомы и синдромы заболевания, его клинику, но ничто так не способствует долгосрочному запоминанию, как реальный наглядный опыт, который студенты могут получить у постели больного. Но зачастую помимо тех проблем с пациентом, которые мы рассмотрели выше, у студентов могут возникнуть сложности во взаимодействии с персоналом больницы. Например, студенты могут не соблюдать субординацию или приходить в отделения в плохом самочувствии, при этом даже без средств индивидуальной защиты. Все это может негативно отразиться не только на обучающемся, нарушившем порядок, но и на его коллегах, вследствие чего студентам могут полностью запретить посещение больных и нахождение в палатах. Какие меры могут предупредить возможные проблемы в процессе обучения?

1. Важно, чтобы преподаватель был открыт для профессионального общения: объяснения специфики лечения пациента, особенно, когда у студентов возникает ощущение неправильной тактики и стремление прояснить эту ситуацию с наставником; объяснения особенностей общения с пациентами и их родственниками; разъяснения правил распорядка в больнице, в том числе тех аспектов, которые иногда кажутся самоочевидными и поэтому упускаются из внимания: аккуратность одежды, пунктуальность, субординация в общении с младшим медицинским персоналом. При этом важно помнить, что право на доброжелательное и уважительное отношение имеют все — как студенты, так и пациенты, и сотрудники больницы.

2. В случае болезни студенты должны оставаться дома и не подвергать здоровье пациентов дополнительным рискам. Однако пропуск занятия означает, что обучающийся не сможет на практике познакомиться с проблемой, осмотреть пациента, а потому возможность восполнить этот пробел по договоренности с преподавателем или лечащим врачом будет значимым фактором для соблюдения санитарно-эпидемиологических норм. При этом важно, чтобы студенты понимали исключительность ситуации и не злоупотребляли доброжелательным отношением преподавателя или лечащего врача.
3. Важную роль играют преподаватели, готовые делиться своим опытом решения нравственно-психологических проблем, с которыми сталкиваются далеко не все студенты. Например, чувство брезгливости, которое может быть существенным препятствием для полноценного обследования пациента, или отсутствие терпения при общении с мнительными или пожилыми людьми, которое может повлечь за собой сложности в дальнейшей коммуникации: пациент почувствует пренебрежение к себе, будет сомневаться в правильности лечения и т.п.

ПРОФЕССИОНАЛИЗМ В МЕДИЦИНЕ И ПРОБЛЕМЫ ОБУЧЕНИЯ В КЛИНИКЕ

В последние десятилетия проблемы профессионализма в медицине привлекают внимание многих исследователей, которые вместе с тем обращают внимание на этические аспекты деятельности врача. Профессионализм в таком ракурсе может рассматриваться как показатель подготовленности медика к ответственной работе, а именно: добросовестность при исполнении своих обязанностей, высокая требовательность к своим знаниям, профессиональным компетенциям и самообразование, учет этических аспектов при выполнении медицинских процедур в клинической практике. Академик Б. В. Петровский подчеркивал, что «личная ответственность должна исходить из постоянного стремления врача к углублению теоретических знаний и совершенствованию практических навыков, непрерывному повышению профессиональной квалификации на основе критического анализа своих наблюдений, изучения ошибок, учебы у старших коллег и чтения литературы, воспитания этико-деонтологических норм» [4].

Профессионализм проявляется в умении выслушать пациента, понятно объяснить сложившуюся ситуацию и убедительно доказать необходимость тех или иных назначений врача. При этом важно понимать специфику разных областей медицины, что хорошо показывает академик А. Г. Чучалин в работе «Беседа с врачом», предлагая основания для разработки индивидуального диагностического алгоритма каждого врача. Академик А. Г. Чучалин также подчеркивает значение биоэтики для образования будущего профессионала в медицине: «Современный врач — в первую очередь специалист с высокой этикой, хорошо образованный, высококомпетентный, думающий. Какой должна быть миссия врача в России? Она состоит в охране здоровья, глубоком уважении личности и достоинства человека и его жизни. Те, кто придерживается традиционных этических ценностей, как правило, укрепляют и развивают традиции, способствующие устойчивому развитию человечества» [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исторически первый принцип медицинской этики — «*primum non nocere*» (дословно «прежде всего — не навреди»). О нем студенты узнают на первых этапах образования и прежде всего в курсе биоэтики. Нормы и правила биоэтики становятся для них этическими ориентирами, которые определяют дальнейшее обучение у постели больного. В процессе образования студенты медицинских вузов остро нуждаются в практической деятельности: им важно научиться находить контакт с разными пациентами, балансировать между настороженностью и страхом больного, убеждать в рациональности выбранных тактик лечения, помогать человеку доверять малейшие «нюансы» его жизни, которые так или иначе могут повлиять на постановку диагноза, выбора лабораторной и инструментальной диагностики, а также схемы лечения. В ходе общения с пациентами студенты понимают, какой колоссальной силой обладает слово: оно может помочь мотивировать пациента на положительный исход и излечить его. Именно поэтому врачу очень важно обладать грамотной речью, навыками общения, позволяющими расположить пациента и его родственников, открыться и довериться.

Будущие врачи должны ежедневно видеть, как практикующие специалисты реализуют в своей

деятельности нормы биоэтики, перенимать опыт и использовать его в дальнейшем. Теоретические знания — ничто без практики, как и «голая» практика, без знаний, теорий. Важно, чтобы студенты осознавали всю ответственность выбранного ими пути, только тогда можно получить нужный результат.

Биоэтика в жизни студента медицинского вуза — это базис, без которого сложно представить себе будущего профессионала, поскольку успешная коммуникация «врач-пациент» невозможна без учета ее биоэтических, психологических и правовых аспектов. Студент должен знать биоэтические нормы, что позволит ему сделать важные шаги на пути освоения искусства врачевания. Как пишет академик А. Г. Чучалин: «Врачебный мир сложен, часто полон трагизма, болезненного переживания за свои ошибки и постоянного поиска решений, от которых порой зависит судьба человека. Этика и деонтология относятся к необходимым чертам нравственной деятельности врача. Когда мы затрагиваем вопросы этики, в первую очередь имеется в виду доброжелательный характер врачебной деятельности. Эмпатия позволяет реализовывать этические нормы врачевания. Каждый день своей работы врачу приходится решать этические вопросы, затрагивающие ценности здоровья человека, и, принимая то или иное решение, он исходит из оценки добра и зла» [6].

Литература

1. Симонян Р. З. Становление системы медицинского образования в России: XVII — начало XX вв. Международный научно-исследовательский журнал. 2019; 84(6): 121–124.
2. Вересаев В. В. Записки врача. М.: Вече. 2022; 51.
3. Этический кодекс обучающихся медицине и фармации. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Local_Acts_Education/eticheskij_kodex_obuchayuschikhsya_meditsine_i_farmatsii.pdf
4. Петровский Б. В. Деонтология как один из важнейших элементов воспитания в медицине. Деонтология в медицине. 1988; 1: 352 с.
5. Чучалин А. Г. Беседа с врачом. Русские врачи врачам ... М.: Вече. 2022; 10.
6. Чучалин А. Г. Беседа с врачом. Русские врачи врачам ... М.: Вече. 2022; 35.

References

1. Simonyan RZ. Stanovleniye sistemy meditsinskogo obrazovaniya v Rossii: XVII — nachalo XX vv. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2019; 84(6): 121–124. Russian.
2. Veresayev VV. Zapiski vracha. M.: Veche. 2022; 51. Russian.
3. Eticheskij kodeks obuchayushchikhsya meditsine i farmatsii. Available from URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Local_Acts_Education/eticheskij_kodex_obuchayuschikhsya_meditsine_i_farmatsii.pdf. Russian.
4. Petrovskiy BV. Deontologiya kak odin iz vazhneyshikh elementov vospitaniya v meditsine. Deontologiya v meditsine. 1988; 1: 352 s. Russian.
5. Chuchalin AG. Beseda s vrachom. Russkiye vrachi vracham ... M.: Veche. 2022; 10. Russian.
6. Chuchalin AG. Beseda s vrachom. Russkiye vrachi vracham ... M.: Veche. 2022; 35. Russian.