

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 Сергеевич Лукьянов
ПЕРЕВОДЧИК Диана Евгеньевна Куликова
ДИЗАЙН Марина Владимировна 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)
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. Мошетьева, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Мохов, д. ю. н., профессор (Москва, Россия)
В. Мутузвами, профессор (Индия)
Е. Л. Насонов, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
А. В. Павлов, д. м. н., профессор (Ярославль, Россия)
В. И. Петров, академик РАН, профессор (Волгоград, Россия)
Д. В. Ребриков, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Д. А. Рождественский, к. м. н. (Москва, Россия)
Б. К. Романов, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
Н. Сафарли, профессор (Баку, Азербайджан)
Ю. Н. Саямов, к. ист. н., профессор, член Римского клуба (Москва, Россия)
Б. Сарымсакова, д. м. н., профессор (Астана, Казахстан)
Н. Н. Седова, д. филос. н., д. ю. н., профессор (Волгоград, Россия)
А. С. Созинов, д. м. н., профессор (Казань, Россия)
В.Н. Сокольчик, к. филос. н., доцент (Минск, Беларусь)
В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Теплова, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
П. Д. Тищенко, д. филос. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Ткачук, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Томсен-Кабон, доктор наук (Тулуза, Франция)
Ч. Хайхун, профессор (Пекин, Китай)
Н. В. Чудова (Москва, Россия)
Е. Шимаа, доцент (Египет)
Е. В. Шляхто, академик РАН, д. м. н., профессор Санкт-Петербург, Россия)
О. О. Янушевич, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

СОТРУДНИЧЕСТВО editor@rsmu.press

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

Журнал включен в РИНЦ

Здесь находится открытый архив журнала



DOI выпуска: 10.24075/medet.2024-04

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 31.12.2024

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
TRANSLATOR Diana Kulikova
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)
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.2024-04

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 31.12.2024

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula

www.print-formula.ru

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 4

Разработка этических рекомендаций в области внедрения нейротехнологий

Д. Е. Фирсов, А. В. Ивашковская

Ethical issues of neurotechnology

Firsov DE, Ivashkovskaya AV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9

Нейроэтика в медицине. Актуальные проблемы

Ю. С. Филатова, И. А. Золотова

Neuroethics in medicine. Pressing issues

Filatova YS, Zolotova IA

МНЕНИЕ 14

Подходы к оценке рисков медицинских систем искусственного интеллекта

Е. А. Вольская, И. В. Рогова

Framework of risk evaluation of medical AI systems

Volskaya EA, Rogova IV

МНЕНИЕ 19

Роль христианской этики в формировании медицинской практики

А. Н. Филькин, С. А. Кудрина

The role of Christian Ethics in shaping medical practice

Filkin AN, Kudrina SA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 22

Отношение молодых врачей к пациентоориентированности при оказании медицинской помощи

И. С. Мыльникова, М. А. Мыльникова, Е. Э. Школьникова

The attitude of young doctors toward patient-centred medical care

Mylnikova IS, Mylnikova MA, Shkolnikova EA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 27

Этические аспекты консультирования лиц с психическими расстройствами при планировании деторождения

И. В. Лобанова, А. Е. Сатаев, Т. А. Манаева

Ethical aspects of counseling people with mental disorders who are planning their pregnancy

Lobanova IV, Sataev AE, Manaeva TA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 32

Противоревматическая активность производного амида 3-имидазол-замещенной-4,5-дигидроизооксазолкарбоновой кислоты — ингибитора протеиназа-активированного рецептора II типа

В. Н. Федоров, М. К. Корсаков, А. А. Шетнев, О. В. Гречищева, В. П. Вдовиченко, Н. Н. Вольхин, Н. А. Смирнов, А. А. Хохлова, А. В. Аршинов

Antirheumatic activity of 3-imidazole-substituted-4,5-diarlyloisoxazol-3-carboxylic acid amide derivative, a proteinase inhibitor-activated type II receptor

Fedorov VN, Korsakov MK, Shetnev AA, Grechischeva OV, Vdovichenko VP, Volkhin NN, Smirnov NA, Khokhlova AA, Arshinov AV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 39

Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики: что это и как формируем

Е. В. Вербицкая, А. С. Колбин

Evidence obtained during real world data analysis: what it is and how we form it

Verbitskaya EV, Kolbin AC

РАЗРАБОТКА ЭТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ОБЛАСТИ ВНЕДРЕНИЯ НЕЙРОТЕХНОЛОГИЙ

Д. Е. Фирсов¹ ✉, А. В. Ивашковская²¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия² Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, Ярославль, Россия

Обсуждение предложенного ЮНЕСКО проекта Рекомендаций по этике нейротехнологий выявляет необходимость разработки отечественных регламентов в данной области с учетом современных вызовов технологического развития. Целью рекомендаций в сфере нейроэтики является обеспечение права человека на защиту здоровья, благополучия и достоинства, связанных с рисками технологического вмешательства в мозг и ментальные процессы, а также угроз, связанных с социально-гуманитарными следствиями научно-технического прогресса в области нейронаук и нейротехнологий. Проект отечественных рекомендаций должен установить обязательства, связанные с этическими аспектами создания, внедрения и использования нейротехнологий, которые в настоящее время не урегулированы законодательством Российской Федерации и актами технического регулирования. Задачами рекомендаций являются конкретизация терминологического аппарата в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, целевое разделение нейротехнологий медицинского и немедицинского назначения, обеспечение безопасности для здоровья и благополучия уязвимых лиц и социальных групп. В социально-экономическом аспекте разработка отечественных рекомендаций применения нейротехнологий отражает актуальность задачи стимулирования развития отечественного производства, социально-экономического роста в соответствии с национальными целями развития Российской Федерации до 2030 г.

Ключевые слова: нейротехнологии, нейроэтика, нейроправо, технологический прогресс, нейроинтерфейсы

Вклад авторов: Д. Е. Фирсов и А. В. Ивашковская внесли равный вклад в подготовку статьи.

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

Статья поступила: 02.11.2024 **Статья принята к печати:** 27.11.2024 **Опубликована онлайн:** 20.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.024

ETHICAL ISSUES OF NEUROTECHNOLOGY

Firsov DE¹ ✉, Ivashkovskaya AV²¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl State University named after PG Demidov, Yaroslavl, Russia

Discussion of the draft of the Recommendations on the Ethics of Neurotechnology proposed by UNESCO reveals the need to develop domestic regulations in this area, taking into account modern challenges of technological development. The purpose of the recommendations in the field of neuroethics is to ensure the human right to protect health, well-being and dignity associated with the risks of technological interference in the brain and mental processes, as well as threats associated with the social and humanitarian consequences of scientific and technological progress in the field of neuroscience and neurotechnology. The draft of domestic recommendations should establish obligations related to the ethical aspects of creation, implementation and use of neurotechnologies, which are currently not regulated by the legislation of the Russian Federation and acts of technical regulation. The objectives of the recommendations are to specify the terminological apparatus in accordance with the current regulatory legal acts, targeted separation of neurotechnologies for medical and non-medical purposes, ensuring safety for the health and well-being of vulnerable persons and social groups. In the socioeconomic aspect, development of domestic recommendations on the use of neurotechnologies shows the relevance of stimulating development of domestic production and socioeconomic growth in accordance with the national development goals of the Russian Federation until 2030.

Keywords: neurotechnology, neuroethics, neurolaw, technological progress, neural interfaces

Author contribution: Firsov DE and Ivashkovskaya AV made an equal contribution to the preparation of the article.

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

Received: 02.11.2024 **Accepted:** 27.11.2024 **Published online:** 20.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.024

В апреле 2024 г. штаб-квартирой ЮНЕСКО в Париже была анонсирована работа Специальной экспертной группы (АНЕГ) в составе 24 международных экспертов по разработке первого проекта «Рекомендации по этике нейротехнологий». В период с мая по июль 2024 г. были проведены глобальные и региональные консультации «с целью учесть мнения широкого круга ключевых заинтересованных сторон и разные точки зрения, чтобы обеспечить открытый и инклюзивный процесс разработки проекта «Рекомендации»» [1]. В обсуждении проекта ЮНЕСКО приняли участие и российские эксперты. В частности, в ходе работы Всероссийской конференции с международным участием «Биоэтика

и глобальные социальные трансформации», проходившей 28 июня 2024 г. на базе Ярославского государственного медицинского университета, проводились консультации с участием членов Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО [2]. По итогам запланированных в 2024–2025 гг. обсуждений в ноябре 2025 г. на 43-й сессии Генеральной конференции на рассмотрение будет вынесен окончательный текст Рекомендаций [1].

Активное обсуждение проекта Рекомендации по этике нейротехнологий отражает решения 42-й Генеральной конференции ЮНЕСКО (Records of the General Conference 42nd session. Paris, 7–22 November

2023) о необходимости создания глобальных «этических рамок» с целью решения вопросов, касающихся прав человека, возникающих или могущих возникнуть в связи с внедрением нейротехнологий в практику. Участие в обсуждении проекта российских экспертов позволяет привлечь внимание международного сообщества к вопросам, требующим дополнительных уточнений с учетом региональных и национальных интересов.

Обсуждаемые российскими экспертами актуальные вопросы применения нейротехнологий в медицинской практике и перспективы распространения нейроинтерфейсов на потребительском рынке отражают потребность в выработке отечественных регламентов в области нейроэтики, касающихся как наиболее общих тем глобальных перспектив нейротехнологического прогресса, так и интересов отечественной науки.

Подготовка отечественных рекомендаций является одним из решений задач, связанных с современными вызовами технологического развития, определенными Концепцией технологического развития на период до 2030 г. как «объективно требующая реакции со стороны государства и общества совокупность проблем, угроз и возможностей в области разработки и внедрения технологий, сложность и масштаб которых таковы, что они не могут быть решены, устранены или реализованы без структурных изменений исключительно за счет увеличения ресурсов» [3].

Цель отечественных этических рекомендаций по внедрению нейротехнологий может быть определена с учетом широкого диапазона применения нейроинтерфейсов в медицинской и социальной практике. Регламентация в области нейроэтики должна обеспечивать функционирование «нейроправ» — права человека на защиту здоровья, благополучия и достоинства, связанные с рисками технологического вмешательства в мозг и ментальные процессы, а также служить предупреждению угроз, связанных с социально-гуманитарными последствиями научно-технического прогресса в области нейронаук и нейротехнологий.

При обсуждении и разработке проекта отечественных рекомендаций в области нейроэтики необходимо учитывать актуальность ранее принятых международных соглашений, включая положения Нюрнбергского кодекса (1947 г.), Всеобщей декларации прав человека (10 декабря 1948 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах медицинских исследований с участием человека (1964–2013 гг.), Конвенции о защите прав человека и достоинства человека в связи с применением биологических и медицинских препаратов: Конвенции о правах человека и биомедицине Совета Европы (4 апреля 1997 г. Овьедо), Монреальской декларации об ответственном развитии искусственного интеллекта (2017), Руководства по этике для надежного ИИ Специальной группы экспертов высокого уровня Совета Европы (2018), Глобальной инициативы этики автономных и интеллектуальных систем (IEEE, 2016), Рекомендуемых практик по управлению качеством наборов данных для медицинского искусственного интеллекта (IEEE), Модельной конвенции робототехники и искусственного интеллекта (2018), Концепции развития регулирования отношений в сфере технологий искусственного интеллекта и робототехники до 2024 г. (2020), Кодекса этики искусственного интеллекта (2021), с учетом экспертного опыта Международного комитета по биоэтике (МКБ) и Межправительственного комитета по

биоэтике (МПКБ), Всемирной комиссии по этике научных знаний и технологий (КОМЕСТ), а также ряда других международных документов.

Аксиологической основой диалога на тему перспектив нейротехнологий может стать сложившаяся отечественная биоэтическая дискуссия, обобщающая мировоззренческие ценностные приоритеты научного сообщества в соответствии с требованиями законодательства и с учетом исторического опыта отечественного здравоохранения, общего целеполагания научно-технологического развития, критериев прогресса в актуальном и перспективном (прогностическом) значении. Опора на биоэтическое мышление позволяет осознанно применять биоэтическую аксиологию в научных исследованиях, практическом здравоохранении и социальной практике на основе преемственной и непрерывной смысловой корреляции профессионального знания и его аксиологической периферии — «знания о знании».

Проект отечественных рекомендаций в сфере нейроэтики должен установить обязательства, связанные с этическими аспектами создания, внедрения и использования нейротехнологий, которые в настоящее время не урегулированы законодательством Российской Федерации и актами технического регулирования. Основы рекомендаций должны составлять общие принципы, которые при необходимости могут быть экстраполированы в отдельных направлениях применения нейротехнологий, с учетом специфики целей применения и решаемых практических задач как медицинского, так и немедицинского характера, а также прогнозируемых рисков.

Одной из первоочередных задач разработки отечественных рекомендаций должна стать конкретизация терминологического аппарата в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, документами стратегического планирования и нормативно-технического регулирования в сфере нейротехнологий, в том числе с положениями Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, Стратегии развития информационного общества Российской Федерации, Национальных целей развития Российской Федерации на период до 2030 г. и на перспективу до 2036 г., Дорожной карты развития «сквозной» цифровой технологии «Нейротехнологии и искусственный интеллект» [4].

С учетом положений приведенных выше актов основным понятиям рекомендаций можно дать следующие дефиниции:

- нейротехнологии — технологии, которые используют или помогают понять работу мозга, мыслительные процессы, высшую нервную деятельность, в том числе технологии по усилению, улучшению работы мозга и психической деятельности;
- нейровизуализация — структурная и/или функциональная визуализация головного мозга методами компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ), функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) магнитоэнцефалографии (МЭГ);
- нейроэтика — междисциплинарная область исследований, предметом которой является влияние воздействия нейротехнологий на все области деятельности человека. Инвазивное вмешательство в мозг — непосредственное воздействие на структуры головного мозга, включая методы

инвазивной нейростимуляции и нейромодуляции посредством прямой стимуляции нервной системы методами хирургической имплантации, в том числе с терапевтическим использованием стимуляторов глубоких структур мозга (DBS), а также методы инвазивной МРТ;

- неинвазивное вмешательство в мозг — воздействие на структуры головного мозга без имплантации стимуляторов, в том числе методами транскраниальной магнитной стимуляции и транскраниальной электрической стимуляции;
- регистрация биометрических показателей мозга — идентификация на основе уникальной личной информации, полученной на основании биометрического скрининга показателей мозга.

Рекомендации должны отражать на уровне конкретизации целей демаркацию медицинских нейротехнологий и нейротехнологий для улучшения функций мозга и нервной системы здоровых людей, включая их широкое потребительское применение, в том числе в сфере образования, в спорте и в развлекательных целях, с учетом специфики контента индустрии компьютерных игр, рассчитанных на самую широкую аудиторию, включающую уязвимые группы лиц.

Целевое разделение нейротехнологий медицинского и немедицинского назначения может основываться на принципе установленной необходимости. В медицинской практике критерием необходимости применения нейротехнологий является удовлетворение установленной объективной потребности. Предполагаемые в данном случае риски следует оценивать в сопоставлении с прогнозируемыми положительными результатами. Применение нейротехнологий в немедицинских целях как способ создания преимуществ следует рассматривать с позиции обеспечения их безопасности для физического и ментального здоровья человека.

Основой оценки фактора необходимости в данном случае может стать предложенная российскими исследователями процессуальная биоэтическая модель реализации содержания ответственности [5–7].

Критерием целесообразности внедрения нейротехнологий является их применение исключительно в интересах потребителя или пациента и в полном соответствии с заявленными предназначением, целью, задачами и методами использования. В этом направлении рекомендации должны предупреждать несоответствие между заявленными целями технологической направленности нейротехнологических разработок и реальными потребностями пользователей. Это означает, что, признавая право потребителя на свободный доступ к нейротехнологиям, необходимо обеспечивать его на основании эффективного сотрудничества всех субъектов, вовлеченных в реализацию и применение нейротехнологического проекта: исследователей, разработчиков техники (нейроинтерфейсов), владельцев программного обеспечения, получателя услуг. Одновременно нужно обеспечивать соблюдение условий осознанного выбора, без какой-либо дискриминации, принуждения или насилия, опираясь на прогнозы, потребности и возможности, ориентированные на интересы человека и общества. В данном аспекте большое значение имеют принципы добросовестной конкуренции и эффективного сотрудничества исследователей, разработчиков и бизнеса, заинтересованных в публикации доступной, достоверной и сравнимой информации.

Соблюдению данных принципов будет соответствовать обеспечение безопасности человека и общества при распространении нейротехнологических инноваций не только со стороны государственных органов контроля, но и со стороны локальных этических комитетов как на государственном, так и межгосударственном уровнях.

Рекомендации должны отражать проблемы потенциальных возможностей нейротехнологий контролировать, отслеживать и влиять на процессы головного мозга. Следует предупредить использование нейроинтерфейсов для контроля поведения и особенностей личности. Нейротехнологии в медицине расширяют понимание того, как мозг порождает определенные формы поведения, но результаты в данном случае должны использоваться исключительно с целью исследования работы мозга, мыслительных процессов, высшей нервной деятельности.

Обеспечение безопасности для здоровья и благополучия человека особенно актуально в отношении уязвимых лиц и социальных групп. Для людей с особыми правами (ограниченными возможностями) реабилитационные нейротехнологии и оборудование («умные» вещи, «подключенные технологии») являются решением задач социализации. При этом существуют риски использования индивидуальных особенностей пациентов при прогнозировании перспектив реабилитации («машинный эйджизм»).

Отдельную категорию в группах риска составляют пациенты с полиморбидными патологиями, с проявлениями сочетанных патологий, выраженными в изменениях клинической картины и течения заболевания. Независимо от ведущей патологии, факторами протекания заболевания являются усложнение диагностики, выбор тактики, цели, задач и средств лечения на фоне общего снижения показателей качества жизни.

Применение нейротехнологий в отношении пациентов с психическими патологиями должно учитывать факторы их идентичности, развития когнитивных, коммуникативных и творческих способностей, выраженность проблем моторной координации, поведенческих и эмоциональных нарушений с целью предупреждения разрушительного для пациента вмешательства в ментальную идентичность и психическую целостность человека.

Разработка и внедрение отечественных рекомендаций помимо основных задач установления правил нейротехнологического развития, а также формирования рынка нейросуслуг, должны служить популяризации и формированию потребительского доверия к положительным эффектам использования нейротехнологий, в первую очередь в медицинских целях. Для формирования корректных ожиданий пользователя необходимо обеспечить соответствие пользовательских запросов реальным возможностям нейротехнологий. В этом смысле ответственность разработчиков и производителей включает достоверное, полное и доступное для пользователя информирование о целях, принципах и рисках применения нейротехнологии, в том числе и о возможности возникновения непрогнозируемых, непредвиденных последствий, связанных, в частности, с нейросервисами, с взаимодействием нейротехнологий и искусственного интеллекта (ИИ). Потенциальный потребитель должен знать о влиянии нейропрактик на психические и интеллектуальные процессы, связанные с эмоциональной сферой человека, его выбором и волей. Развитие нейрорынка неизбежно будет обеспечиваться

рекламными предложениями, потребительской презентацией продуктов. При формировании рекомендаций в этом сегменте необходимо будет сделать акцент на соответствие информирования с целью продажи продукта данным рандомизированным научным исследованиям, подтверждающих принципы работы и эффективность рекламируемых устройств.

Консолидированное отношение к проблеме профессионального медицинского сообщества, разработчиков, поставщиков и получателей услуг должно стать гарантией надежного управления, этического контроля и деонтологического сопровождения внедрения нейротехнологий в медицинскую практику и сферу немедицинского потребления.

Широкое применение нейротехнологических рекомендаций позволит также снизить риски «биохакинга», связанного с постепенным удешевлением и повышением доступности технологий для массового потребителя, несущего как непосредственные риски для потребителя, так и репутационные риски для профессионального сообщества.

В социально-экономическом аспекте разработка отечественных рекомендаций этического регулирования внедрения нейротехнологий отражает актуальность задачи стимулирования развития отечественного производства за счет установления и обеспечения прозрачных и стабильных регуляторных правил поведения и взаимодействия субъектов технологического развития, совершенствования научных направлений и внедрения результатов в практику за счет оптимизации научно-этической парадигмы, отражающей реальные достижения прогресса. Этическое регулирование способствует оптимизации условий для социально-экономического роста в соответствии с национальными целями развития Российской Федерации до 2030 г. и национальными интересами, в том числе для создания собственной научной, кадровой и технологической базы критических и сквозных технологий, обеспечивающих производство высокотехнологичной продукции.

Необходимо отметить значение диалога по вопросам нейротехники в решении задач привлечения к обсуждению развития науки молодых специалистов. 28–30 ноября 2023 г. на федеральной площадке «Сириус» проходил III Конгресс молодых ученых, в рамках которого была организована сессия «Научный поиск и этико-правовые вопросы исследовательской деятельности» в формате заседания рабочей группы по нормативному правовому регулированию и биоэтике в сфере генетических технологий [8]. На формирование заинтересованности к вопросам этики науки нацелен проводимый Ярославским региональным отделением Общероссийской общественной организации «Российское профессорское собрание» и ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России конкурс профессиональных достижений студентов, ординаторов

и аспирантов «Старт в успешное будущее. Биоэтика и вызовы технологического развития», в котором участвуют начинающие ученые, обучающиеся по программам специалитета, бакалавриата, магистратуры, ординатуры, аспирантуры [9]. Большое значение имеют образовательные проекты, в первую очередь ориентированные на молодых ученых, в частности «Школа этики научных исследований», а также комплексные научные исследования на стыке этических и правовых основ деятельности специалиста в самых различных областях практического здравоохранения [10–12].

Таким образом, обсуждение, разработка и внедрение в медицинскую и социальную практику отечественных рекомендаций в области нейротехнологий являются требованием времени, объективной потребностью регуляции как процессов технологического прогресса, так и новой области прав человека — «нейроправ».

Спецификой развития области применения нейротехнологий является их ускоренное развитие с быстрым переходом проектов в сферу широкого внеомедицинского применения, с формированием трендов задействования нейроинтерфейсов в различных областях социальной практики, а также конвергентность нейротехнологий, биометрических и цифровых технологий, искусственного интеллекта. Необходимо обеспечить комплексную многоуровневую экспертизу проектов до их введения в практику и систему мониторинга биологических, социально-гуманитарных и экономических последствий применения медицинских и немедицинских нейротехнологий.

Общие положения рекомендаций по применению нейротехнологий должны касаться всех сфер актуального и потенциального интереса разработчиков, исследователей, представителей науки к использованию нейропроцедур, включая широкое потребительское применение в образовании, спорте, досуге. Общие принципы этики и прав человека в данной сфере должны опираться на базовые ценности, выработанные научным сообществом в соответствии с опытом общественного прогресса и на основе признания того, что интегративная категория здоровья определяется не только уровнем научно-исследовательских и технологических достижений, но и качеством психосоциальных и социокультурных факторов. Следует учитывать все аспекты идентичности человека, включающей в себя биологические, психологические, социальные, культурные и духовные показатели. Необходимо учитывать, что решения, обусловленные объективными этическими вопросами развития медицины и в целом «наук о жизни», а также связанных с ними технологий, могут оказывать влияние как на отдельных лиц, семьи, группы или сообщества, так и на человечество в целом. Максимально широкая дискуссия по вопросам этики нейротехнологий должна обеспечить адаптированные механизмы разумной регуляции технологического развития на благо личности и общества.

Литература

1. ЮНЕСКО. Этика нейротехнологий. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [https://www.unesco.org/ru/ethics-neurotech#:~:text= \(дата обращения 14.10.2024\).](https://www.unesco.org/ru/ethics-neurotech#:~:text= (дата обращения 14.10.2024).)
2. Пленарное заседание конференции «Биоэтика и глобальные социальные трансформации». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [https://ysmu.ru/press-center/news/2024/sostoyalos-plenarnoe-zasedanie-konferentsii-bioetika-i-globalnye-sotsialnye-transformatsii-/ \(дата обращения 14.10.2024\).](https://ysmu.ru/press-center/news/2024/sostoyalos-plenarnoe-zasedanie-konferentsii-bioetika-i-globalnye-sotsialnye-transformatsii-/ (дата обращения 14.10.2024).)
3. Распоряжение Правительства РФ от 20.05.2023 № 1315-р «Об утверждении Концепции технологического развития на период до 2030 года. Официальный интернет-портал правовой информации Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [http://pravo.gov.ru, 25.05.2023 \(дата обращения 14.10.2024\).](http://pravo.gov.ru, 25.05.2023 (дата обращения 14.10.2024).)
4. Указ Президента РФ от 28.02.2024 № 145 О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации.

- Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <http://pravo.gov.ru>, 28.02.2024 (дата обращения 02.11.2024).
5. Андреева И. А., Филимонов О. В. Этика научного исследования: курс лекций. М.: Академия управления МВД России. 2018; 47–48 с.
 6. Томашов В. В., Фирсов Д. Е. Процессуальная биоэтическая модель реализации профессиональной ответственности. Актуальные проблемы совершенствования высшего образования. Материалы XIII научно-методической конференции с международным участием, Ярославль, 22–23 марта 2018 года. Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова. Ярославль: Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова. 2018; 392–394 с. EDN YWDRES.
 7. Фирсов, Д. Е. “Bioethics: Bridge to the Future” (1971 г.) В. Р. Поттера как интеллектуальный манифест: к 50-летию выхода книги. Медицинская этика. 2021;2; 25–27. DOI: 10.24075/medet.2021.015
 8. III Конгресс молодых ученых. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://sochisiri.ru/obuchenie/graduates-activity/smena1666/7760> (дата обращения 14.10.2024).
 9. Конкурс профессиональных достижений «Старт в успешное будущее 2024. биоэтика и технологическое развитие». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://ysmu.ru/press-center/news/2024/15-marta-nachnetsya-registratsiya-na-konkurs-professionalnykh-dostizheniy-start-v-uspeshnoe-budushch/> (дата обращения 14.10.2024).
 10. Школа этики научных исследований. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://ethic.nriph.ru/> (дата обращения 14.10.2024).
 11. Фирсов, Д. Е. Школа этики научных исследований. Аксиология биоэтики и вызовы технологического развития. Медицинская этика. 2024; 1:4–7. DOI: 10.24075/medet.2023.035
 12. И. Е. Плещев, А. Н. Шкрёбко, А. В. Ивашковская [и др.] Медицинская реабилитация: исследование проблем этического и правового характера. Медицинская этика. 2024; 12(2): 34–39. DOI: 10.24075/medet.2024.011. EDN AHILFB.

References

1. YUNESKO. Etika neyrotekhnologiy. Available from URL: <https://www.unesco.org/ru/ethics-neurotech#:~:text=> (accessed: 14.10.2024). Russian.
2. Plenarnoye zasedaniye konferentsii «Bioetika i global'nyye sotsial'nyye transformatsii». Available from URL: <https://ysmu.ru/press-center/news/2024/sostoyalos-plenarnoe-zasedaniye-konferentsii-bioetika-i-globalnyye-sotsialnyye-transformatsii/> (accessed: 14.10.2024). Russian.
3. Rasporyazheniye Pravitel'stva RF ot 20.05.2023 № 1315-r Ob utverzhdenii Kontseptsii tekhnologicheskogo razvitiya na period do 2030 goda. Ofitsial'nyy internet-portal pravovoy informatsii. Available from URL: <http://pravo.gov.ru>, 25.05.2023 (accessed: 14.10.2024). Russian.
4. Ukaz Prezidenta RF ot 28.02.2024 № 145 O Strategii nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii. Ofitsial'nyy internet-portal pravovoy informatsii. Available from URL: <http://pravo.gov.ru>, 28.02.2024 (accessed: 02.11.2024). Russian.
5. Andreyeva IA, Filimonov OV. Etika nauchnogo issledovaniya: kurs. M.: Akademiya upravleniya MVD Rossii. 2018; s. 47–48. Russian.
6. Tomashov VV, Firsov DYe. Protsessual'naya bioeticheskaya model' realizatsii professional'noy otvetstvennosti. Aktual'nyye problemy sovershenstvovaniya vysshego obrazovaniya: Materialy XIII nauchno-metodicheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Yaroslavl', 22–23 marta 2018 goda. Yaroslavskiy gosudarstvennyy universitet im. P. G. Demidova. Yaroslavl': Yaroslavskiy gosudarstvennyy universitet im. P. G. Demidova, 2018; s. 392–394. EDN YWDRES. Russian.
7. Firsov DYe. “Bioethics: Bridge to the Future” (1971 g.) V. R. Pottera kak intellektual'nyy manifest: k 50-letiyu vykhoda knigi. Meditsinskaya etika. 2021; 2: 25–27. DOI: 10.24075/medet.2021.015. Russian.
8. III Kongress molodykh uchenykh. Available from URL: <https://sochisiri.ru/obuchenie/graduates-activity/smena1666/7760> (accessed: 14.10.2024). Russian.
9. Konkurs professional'nykh dostizheniy «Start v uspeshnoye budushcheye 2024. bioetika i tekhnologicheskoye razvitiye». Available from URL: <https://ysmu.ru/press-center/news/2024/15-marta-nachnetsya-registratsiya-na-konkurs-professionalnykh-dostizheniy-start-v-uspeshnoe-budushch/> (accessed: 14.10.2024). Russian.
10. Shkola etiki nauchnykh issledovaniy. Available from URL: <https://ethic.nriph.ru/> (accessed: 14.10.2024). Russian.
11. Firsov DYe. Shkola etiki nauchnykh issledovaniy. Aksiologiya bioetiki i vyzovy tekhnologicheskogo razvitiya. Meditsinskaya etika. 2024; 1: 4–7. DOI: 10.24075/medet.2023.035. Russian.
12. Pleshchev IYe, Shkrebko AN, Ivashkovskaya AV. Meditsinskaya reabilitatsiya: issledovaniye problem eticheskogo i pravovogo kharaktera., et al. Meditsinskaya etika. 2024; 2: 34–39. DOI: 10.24075/medet.2024.011. EDN AHILFB. Russian.

НЕЙРОЭТИКА В МЕДИЦИНЕ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю. С. Филатова [✉], И. А. Золотова

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В статье обсуждаются некоторые аспекты применения нейроэтики в медицине. Непрерывный рост исследований, активное применение новых достижений нейробиологии, а также использование нейротехнологий могут вызывать этические проблемы, связанные с личностью, автономией и конфиденциальностью. В статье затрагиваются нейроэтические вопросы о ведении пациентов с разнообразными неврологическими заболеваниями и особыми психологическими состояниями. Также обсуждается применение нейроэтических аспектов в решении вопросов, возникающих в области диагностики и лечения расстройств сознания. Другое важное направление исследований, в рамках которых используется нейроэтика, — лечение наркотической зависимости, а именно этические аспекты применения нейротехнологий. В заключение авторы приходят к выводам, что перспективы использования нейроэтики в медицине очень разнообразны, что подчеркивает важность ее изучения на всех этапах медицинского образования, включая среднее, высшее и постдипломное.

Ключевые слова: нейроэтика, ведение пациентов, расстройства сознания, лечение наркотической зависимости, транскарниальная стимуляция

Вклад авторов: Ю. С. Филатова и И. А. Золотова внесли равный вклад в подготовку статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Сергеевна Филатова
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; y.s.filatova@mail.ru

Статья поступила: 11.11.2024 **Статья принята к печати:** 03.12.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.029

NEUROETHICS IN MEDICINE. PRESSING ISSUES

Filatova YS [✉], Zolotova IA

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The article focuses on some aspects of neuroethics in medicine. Due to the continuous growth of research, new advances in neuroscience, and use of neurotechnology, ethical issues related to personality, autonomy and confidentiality may arise. The article addresses neuroethical issues of management of patients with various neurological diseases and special psychological conditions. The issue of using neuroethical aspects to solve issues in the field of diagnosis and treatment of disorders of consciousness is also discussed. Another important area of research that uses neuroethics is treatment of drug addiction, namely the ethical aspects of using neurotechnology. The authors conclude that the prospects for using neuroethics in medicine are very diverse. It underlines the importance of its studying at all stages of medical education, including secondary, higher and postgraduate ones.

Keywords: neuroethics, patient management, disorders of consciousness, drug addiction treatment, transcranial stimulation

Author contribution: Filatova YS and Zolotova IA made an equal contribution to preparation of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia Sergeevna Filatova
Revolutionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Received: 11.11.2024 **Accepted:** 03.12.2024 **Published online:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.029

Нейронауки и нейротехнологии стремительно развиваются, в результате чего по-новому раскрываются функции мозга. Нейронаука — это междисциплинарная область науки, изучающая нервную систему, ее структуру, функции и развитие. Она охватывает широкий спектр дисциплин, включая нейробиологию, психологию, молекулярную биологию, медицину и др. Это направление можно отнести к научному подходу, который стремится к систематическому пониманию структуры и функции нервной системы у людей и животных [1]. Нейротехнологии представляют собой набор методов, систем и инструментов, которые обеспечивают прямой доступ к человеческому мозгу. Они позволяют записывать и анализировать активность мозга посредством визуализации нервной системы мозга, технологии нейромодуляции, интерфейса «мозг-машина», а также обеспечивают сбор, хранение и обработку нейронной или связанной с ней информации.

Ожидается, что такие инновационные достижения в области нейробиологии и нейротехнологий приведут к вмешательствам, которые ранее были невозможными в лечении ряда заболеваний человека и укреплении

здоровья. Использование достижений нейронаук позволит по-новому рассмотреть взаимосвязь между мыслями, эмоциями и поведением человека. Исследования и разработки в области нейронауки и нейротехнологий приносят значительную пользу обществу и отдельным людям, и для этой цели на национальном уровне делаются крупномасштабные инвестиции [2].

За последнее десятилетие резко возрос интерес к этическим вопросам, возникающим в связи с развитием нейронаук. Новая дисциплина под названием «нейроэтика» появилась только в 2002 г. Она задумывалась как новая область междисциплинарного дискурса о моральных дилеммах, связанных с недавними достижениями в области нейронаук в широком смысле. Спустя почти двадцать лет после своего появления нейроэтика обладает определенным объемом знаний и институциональной базой для дальнейшего развития. Однако, будучи очень молодой дисциплиной, нейроэтика все еще находится в стадии становления [3].

Дискуссия о нейроэтике требует международного сотрудничества. Наиболее заметным глобальным

мероприятием в области нейроэтики является консорциум по нейроэтике мозга Глобальной рабочей группы по нейроэтике Международной инициативы по мозгу. Обсуждения в рабочей группе включают укрепление интеграции и сотрудничества между нейронаукой и нейроэтикой, которая постоянно исследуется экспериментально [4].

В связи с непрерывными исследованиями и применением достижений нейробиологии могут возникнуть новые проблемы, связанные с личностью, автономией и защитой конфиденциальной информации. Существующие этические принципы применимы в решении этих проблем, но в некоторых ситуациях могут потребоваться новые этические, правовые и социальные стандарты. Вышеперечисленные проблемы должны решаться в междисциплинарном взаимодействии с участием нейробиологов, практикующих врачей, специалистов по этике, философов, социологов и юристов [5].

Использование нейротехнологий может привести к значительным изменениям в различных областях — от здравоохранения до прав человека. Эти технологии могут адаптировать передвижение людей с параличом, улучшить меры для укрепления психического здоровья и стимулировать экономический рост. Но в то же время они могут создать новые угрозы безопасности и неприкосновенности частной жизни, бросить вызов человеческой автономии и усугубить неравенство. В то время как новые технологии, которые обещают широкие социальные изменения, не новы, связь нейротехнологий с мозгом создает уникальные проблемы, и ученые и политики выявили значительные этические и политические проблемы, связанные с нейротехнологиями [6,7]

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЭТИКИ В МЕДИЦИНЕ

Вопросы нейроэтики могут коснуться клинической практики, а именно таких этических аспектов, как взаимоотношения между пациентом и врачом, различия между клинической практикой и исследованиями, важных вопросов принятия решения в лечении некоторых заболеваний и многое другое.

Врачи являются ответственными за следование традиционным принципам клинической практики и медицинской этики в своей области. Клинически ориентированные документы часто предоставляют врачам широкую степень независимости мнения, но вместе с тем ограничивают их действия алгоритмами и стандартами. Так существует ряд заболеваний и состояний в неврологии, требующих вмешательства нейроэтики.

Случай, который, вероятно, является первым опубликованным, был описан Harlow JM на примере пациента Финеаса Гейджа [8]. В результате несчастного случая на работе пациент получил тяжелую черепно-мозговую травму, затронувшую медиальную и орбитальную области лобной доли, он стал импульсивным, жестоким и грубым человеком. Damasio A [8] предположил, что повреждение вентромедиальной префронтальной коры приводит к потере этических и эмоциональных оценок в отношении моральных последствий действий, что может привести к размыванию границ между добром и злом. Более того, пациенты, у которых было повреждено вентромедиальное префронтальное ядро, не могли корректировать или контролировать агрессивное поведение и/или необычные реакции, сталкиваясь

с негативными последствиями своих действий, что причиняло моральный вред им самим и окружающим [9]. По словам Damasio, у этих пациентов нарушена не способность к рассуждению, а эмоции, которые служат соматическими маркерами, используемыми мозгом для быстрой и неосознанной фильтрации вариантов с важными положительными или отрицательными эмоциональными последствиями.

Если случай Финеаса Гейджа подчеркивает важность лобной доли для нравственного поведения, то последующие исследования с участием здоровых людей с использованием нейрофизиологических методов, таких как функциональная магнитно-резонансная томография и неинвазивные методы стимуляции мозга, выявили более широкую и сложную нейронную сеть. Среди этих областей следует упомянуть: поясную извилину коры головного мозга, нервную структуру, которая считается важной для урегулирования конфликта между эмоциональным и рациональным компонентами моральных рассуждений [10]; островок, нервную структуру, имеющую центральное значение в выработке интероцептивных состояний, которая, по-видимому, участвует в выработке аффективного компонента чувства беззакония (это эмоциональная составляющая, связанная с восприятием и переживанием отсутствия законности, компонент включает в себя такие эмоции, как страх, гнев, беспокойство, беспомощность и разочарование, возникающие в ответ на ощущение несправедливости, отсутствия правопорядка или угрозы для личных прав и свобод) [11]; участок мозга, который играет центральную роль в развитии эмоционального компонента чувства беззакония — базальные ганглии, а также субталамическое ядро, которое участвует в оценке конфликтных ситуаций, связанных с поведением людей, определяемым системой норм и ценностей [12].

Возвращаясь к актуальности клинических моделей в области нейроэтики, следует упомянуть двигательные расстройства, такие как синдром Паркинсона, хорея Гентингтона и синдром Туретта. Эти заболевания характеризуются пониженной чувствительностью к этическим нарушениям — больные не реагируют на моральные или этические проблемы, не осознают их серьезности или не проявляют должной заботы о последствиях своих действий для других. Особенно ярко это заметно в проявлении таких симптомов, как импульсивность в виде резких перепадов настроения, вспышек агрессии с криком, угрозами по отношению к окружающим [13–15]. Кроме того, важную роль играет изучение таких психических синдромов, как обсессивно-компульсивное расстройство [16] и депрессия [17], которые в свою очередь характеризуются высокой чувствительностью к этическим нарушениям, больные проявляют заботу о последствиях своих действий для других. Хотя их основные проявления и механизмы различны, интересно отметить, что все упомянутые выше синдромы сопровождаются схожими анатомо-функциональными изменениями нейронных структур (островковой доли, поясной извилины, базальных ганглиев). Так островковая часть отвечает за интеграцию сенсорной информации и эмоциональных явлений, что позволяет оценивать моральные дилеммы с точки зрения личного опыта и социальных норм, поясная извилина связана с обработкой эмоций и принятием решений, что делает ее важной для оценки моральных последствий, базальные ганглии участвуют в изменении

привычек и автоматизации поведения, что также может влиять на моральные нормы, особенно в периодическом взаимодействии и принятии решений. Эти нейронные структуры взаимодействуют друг с другом, создают сложную сеть, позволяющую людям принимать этически обоснованные решения и реагировать на моральные вызовы в социальной среде [18].

Другие важные нейроэтические вопросы касаются последних достижений в области диагностики и лечения расстройств сознания. Это направление быстро расширяется, становится все более актуальным, но при этом остается недостаточно изученным. Современные дебаты, посвященные границам сознания, носят междисциплинарный характер и затрагивают достижения таких наук, как неврология, этика и философия [19].

В клинической неврологии были сформированы подходы к определению уровня сознания. Неврологи, особенно в качестве консультантов, регулярно оценивают уровень сознания пациентов, прогнозируют результаты при потере или снижении уровня сознания, выявляют возможности для восстановления нервной системы и консультируют семьи о том, чего им ожидать и как оптимально подготовиться к возможным результатам. В свою очередь эти оценки и рекомендации формируют доминирующую ось, вокруг которой принимаются важные решения относительно интенсивности и продолжительности ухода, который должен быть оказан пациенту. Оценка степени сознания и способности к выздоровлению играют важную роль в принятии решений об ограничении или продолжении поддерживающего жизнь лечения, что убедительно свидетельствует о том, что сознание является центральным элементом концепции личности [20].

Длительное использование ограниченных ресурсов интенсивной или поддерживающей терапии для пациентов, которые, как считается, не способны к дополнительному неврологическому восстановлению, также может вызывать сложные этические вопросы у медицинских работников [21]. Если рассматривать это с такой точки зрения, то становится очевидной этическая важность четкого понимания того, как подходить к принятию решений о поддерживающей терапии.

Другим важным клиническим направлением, в котором могут быть использованы достижения нейроэтики, — лечение наркотической зависимости. Несмотря на то, что существует ряд медицинских методик лечения, возникает острая необходимость в более эффективных новых методах лечения. Один из многообещающих подходов включает в себя электрическую нейростимуляцию как средство борьбы с зависимостью или так называемые электротерапевтические методы в качестве альтернативы или дополнения к поведенческим и фармакологическим вмешательствам [22].

В последнее время в качестве способа лечения зависимости изучается электрическая нейростимуляция. FDA одобрило два неинвазивных электрических стимулятора нервов для дополнительного лечения симптомов острой отмены опиоидов. Эти устройства, размещенные за ухом, стимулируют определенные черепные нервы. Сообщается, что эта нервная стимуляция дает быстрый эффект с точки зрения облегчения симптомов отмены, возникающих в результате резкого прекращения употребления опиоидов. Современные экспериментальные данные указывают на то, что этот тип неинвазивной нейростимуляции обладает отличным

потенциалом для дополнения медикаментозного лечения при детоксикации опиоидами с более низкими побочными эффектами и повышенной приверженностью к лечению. Однако до сих пор не изучен потенциал этого метода и его возможные отдаленные побочные эффекты [23].

Тогда возникает вопрос: какие области мозга, если на них воздействовать, обеспечат наилучший результат при лечении зависимости? Некоторые подсказки в этом отношении можно найти в ряде отчетов о случаях у людей, в которых описывается полное, постоянное и практически безболезненное устранение расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Это устранение было вызвано прямым воздействием на определенные области мозга и нейронные связи, которые, как известно, участвуют в процессе формирования зависимости, такие как островковая доля, прилежащее ядро, дорсолатеральная префронтальная кора и миндалевидное тело [24]. Например, у курильщиков спонтанно пропал всякий интерес к сигаретам после инсульта, повредившего двустороннюю переднюю островковую долю. Более поздние исследования показывают, что повреждение любой из обширных областей мозга, имеющих функциональную связь с передней островковой долей, также может привести к потере зависимости [25].

Возможность неинвазивной стимуляции этих областей мозга была бы большим подспорьем, но данные виды воздействия в основном ограничиваются поверхностными, а не глубокими областями мозга. Существующие методы неинвазивной нейростимуляции включают транскраниальную стимуляцию постоянным током, транскраниальную стимуляцию переменным током, транскраниальную магнитную стимуляцию и транскраниальную фокусированную ультразвуковую стимуляцию. Эти методы широко использовались на протяжении десятилетий и включают простую подачу напряжения через два или более электродов, размещенных на коже головы, так что ток обычно составляет до 2 мА. Эти методы, и особенно транскраниальная стимуляция постоянным током, использовались именно для лечения зависимости [26]. По-прежнему остается много нерешенных вопросов, касающихся потенциальных методов лечения зависимости с помощью транскраниальной стимуляции. Первый вопрос заключается в том, на какую область воздействовать и какую частоту импульсов использовать. Существуют также этические проблемы: вмешательства, снижающие тягу к наркотикам, могут иметь побочные эффекты, изменяющие волю и способность принимать решения [27]. Побочные эффекты также могут вызывать беспокойство, поскольку инвазивная глубокая стимуляция мозга может привести к мании, расторможенности и психозу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перспективы использования нейроэтики в медицине очень разнообразны. В большинстве они касаются нейротехнологий, которые важно использовать на благо пациента. Описанные в статье примеры — лишь часть возможных перспектив для обсуждения этических аспектов в достижении нейробиологии, и в большинстве случаев они касаются вопросов о диагностике, лечении ряда неврологических заболеваний и расстройств поведения. Это подчеркивает важность изучения нейроэтики на всех уровнях медицинского образования, включая среднее, высшее и постдипломное.

Литература

1. Шибкова Д. Э., Байгузин П. А. Нейронаука: междисциплинарная интеграция или экспансия? Психология. Психофизиология. 2020;3. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyronauka-mezhdistsiplinarnaya-integratsiya-ili-ekspansiya> (дата обращения: 11.01.2025).
2. Yoo SH, Choi K, Nam S, Yoon EK, Sohn JW, Oh BM, Shim J, Choi MY. Development of Korea Neuroethics Guidelines. *J Korean Med Sci.* 2023 Jun 26; 38(25): e193. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e193.
3. Niebrój LT. Neuroetyka: nowa jakość etyki medycznej? (Neuroethics: new quality of medical ethics?). *Ann Acad Med Stetin.* 2013; 59(1): 130–6. Polish. PMID: 24734347.
4. Zimmer AA. Neuroethics Intergration Landscape Report. *Global Neuroethics Summit 2020–2021.*
5. O'Shaughnessy MR, Johnson WG, Tournas LN, Rozell CJ, Rommelfanger KS. Neuroethics guidance documents: principles, analysis, and implementation strategies. *J Law Biosci.* 2023 Oct 26; 10(2): Isad 025. DOI: 10.1093/jlb/Isad025. PMID: 37901886; PMCID: PMC10602660.
6. Larriviere D, Williams MA, Rizzo M, Bonnie RJ & AAN. Ethics, Law and Humanities Committee, Responding to Requests from Adult Patients for Neuroenhancements: Guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *73 Neurology.* 2009; 1406–1412.
7. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep; 85(9): 1003–8. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306580. Epub 2014 Jan 20. Harlow JM. Passage of an Iron Rod through the Head. *Northwest Med Surg J.* 1849 Feb-Mar; 1(6): 513–518.
8. Damasio A. L'errore di Cartesio. *Emozione, ragione, cervello umano.* Milano: Adelphi; 1994.
9. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994; 50(1–3):7–15. DOI: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
10. Fumagalli M, Priori A. Functional and clinical neuroanatomy of morality. *Brain.* 2012; 135(7): 2006–2021. DOI: 10.1093/brain/awr334.
11. Vicario CM. Emotional Appraisal of Moral Dilemmas: What Neuroimaging Can Tell about the Disgust-Morality Link. *J Neurosci.* 2016; 36(2): 263–264. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3483-15.2016.
12. Fumagalli M, Giannicola G, Rosa M, et al. Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. *Soc Neurosci.* 2011; 6(3): 243–256. DOI: 10.1080/17470919.2010.515148.
13. Vicario CM, Rafal RD, Borgomaneri S, et al. Pictures of disgusting foods and disgusted facial expressions suppress the tongue motor cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2017; 12(2): 352–362. DOI: 10.1093/scan/nsw129.
14. Vicario CM, Martino D. Social communication in Tourette syndrome: a glimpse at the contribution of the insula and the prefrontal cortex. *Brain.* 2018; 141(8): e58. DOI: 10.1093/brain/awy140.
15. Vicario CM, Gulisano M, Maugeri N, et al. Moral Decision-Making in Adolescents with Tourette Syndrome. *Mov Disord.* 2021; 36(9): 2205–2206. DOI: 10.1002/mds.28705
16. Vicario CM. Morality and disgust: insights from obsessive compulsive disorder. *Front Psychiatry.* 2013; 3: 113. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00113.
17. Pulcu E, Zahn R, Elliott R. The role of self-blaming moral emotions in major depression and their impact on social-economical decision making. *Front Psychol.* 2013; 4: 310. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00310.
18. Vicario CM, Lucifora C. Neuroethics: what the study of brain disorders can tell about moral behavior. *AIMS Neurosci.* 2021 Oct 25; 8(4): 543–547. DOI: 10.3934/Neuroscience.2021029.
19. Young MJ, Bodien YG, Giacino JT, Fins JJ, Truog RD, Hochberg LR, Edlow BL. The neuroethics of disorders of consciousness: a brief history of evolving ideas. *Brain.* 2021 Dec 16; 144(11): 3291–3310. DOI: 10.1093/brain/awab290. PMID: 34347037; PMCID: PMC8883802.
20. Kriegel U. The value of consciousness. *Analysis.* 2019; 79(3): 503–520.
21. Hildesheim H, Rogge A, Borzikowsky C, Witt VD, Schäffer E, Berg D. Moral distress among residents in neurology: A pilot study. *Neurol Res Pract.* 2021; 3(1): 6–9.
22. Famm K, Litt B, Tracey KJ, Boyden ES, Slaoui M. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature.* 2013; 496: 159–161. DOI: 10.1038/496159a.
23. Qureshi IS, Datta-Chaudhuri T, Tracey KJ, Pavlov VA, Chen ACH. Auricular neural stimulation as a new non-invasive treatment for opioid detoxification. *Bioelectron Med.* 2020; 6: 7. DOI: 10.1186/s42234-020-00044-6.
24. Naqvi NH, Gazznick N, Tranel D, Bechara A. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1316: 53–70. DOI: 10.1111/nyas.12415.
25. Joutsa J, Moussawi K, Siddiqi SH, et al. Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nat Med.* 2022; 28: 1249–1255. DOI: 10.1038/s41591-022-01834-y.
26. Lapenta OM, Marques LM, Rego GG, Comfort WE, Boggio PS. tDCS in addiction and impulse control disorders. *J Ect.* 2018; 34: 182–192. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000541.
27. Zuk P, Lázaro-Muñoz G. DBS and Autonomy: clarifying the role of theoretical neuroethics. *Neuroethics.* 2021; 14: 83–93. DOI: 10.1007/s12152-019-09417-4.

References

1. Shibkova DZ, Bayguzhin PA. Neyronauka: mezhdistiplinarnaya integratsiya ili ekspansiya? *Psikhologiya. Psikhofiziologiya.* 2020;3. Available from URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyronauka-mezhdistsiplinarnaya-integratsiya-ili-ekspansiya> (accessed: 11.01.2025).
2. Yoo SH, Choi K, Nam S, Yoon EK, Sohn JW, Oh BM, Shim J, Choi MY. Development of Korea Neuroethics Guidelines. *J Korean Med Sci.* 2023 Jun 26; 38(25): e193. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e193.
3. Niebrój LT. Neuroetyka: nowa jakość etyki medycznej? (Neuroethics: new quality of medical ethics?). *Ann Acad Med Stetin.* 2013; 59(1): 130–6. Polish. PMID: 24734347.
4. Zimmer AA. Neuroethics Intergration Landscape Report. *Global Neuroethics Summit 2020–2021.*
5. O'Shaughnessy MR, Johnson WG, Tournas LN, Rozell CJ, Rommelfanger KS. Neuroethics guidance documents: principles, analysis, and implementation strategies. *J Law Biosci.* 2023 Oct 26; 10(2): Isad 025. DOI: 10.1093/jlb/Isad025. PMID: 37901886; PMCID: PMC10602660.
6. Larriviere D, Williams MA, Rizzo M, Bonnie RJ & AAN. Ethics, Law and Humanities Committee, Responding to Requests from Adult Patients for Neuroenhancements: Guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *73 Neurology.* 2009; 1406–1412.
7. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep; 85(9): 1003–8. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306580. Epub 2014 Jan 20. Harlow JM. Passage of an Iron Rod through the Head. *Northwest Med Surg J.* 1849 Feb-Mar; 1(6): 513–518
8. Damasio A. L'errore di Cartesio. *Emozione, ragione, cervello umano.* Milano: Adelphi; 1994.
9. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994; 50(1–3): 7–15. DOI: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
10. Fumagalli M, Priori A. Functional and clinical neuroanatomy of morality. *Brain.* 2012; 135(7): 2006–2021. DOI: 10.1093/brain/awr334.
11. Vicario CM. Emotional Appraisal of Moral Dilemmas: What Neuroimaging Can Tell about the Disgust-Morality Link. *J Neurosci.* 2016;36(2):263–264. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3483-15.2016.

12. Fumagalli M, Giannicola G, Rosa M, et al. Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. *Soc Neurosci*. 2011; 6(3): 243–256. DOI: 10.1080/17470919.2010.515148.
13. Vicario CM, Rafal RD, Borgomaneri S, et al. Pictures of disgusting foods and disgusted facial expressions suppress the tongue motor cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017; 12(2): 352–362. DOI: 10.1093/scan/nsw129.
14. Vicario CM, Martino D. Social communication in Tourette syndrome: a glimpse at the contribution of the insula and the prefrontal cortex. *Brain*. 2018; 141(8): e58. DOI: 10.1093/brain/awy140.
15. Vicario CM, Gulisano M, Maugeri N, et al. Moral Decision-Making in Adolescents with Tourette Syndrome. *Mov Disord*. 2021; 36(9): 2205–2206. DOI: 10.1002/mds.28705.
16. Vicario CM. Morality and disgust: insights from obsessive compulsive disorder. *Front Psychiatry*. 2013; 3: 113. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00113.
17. Pulcu E, Zahn R, Elliott R. The role of self-blaming moral emotions in major depression and their impact on social-economical decision making. *Front Psychol*. 2013; 4: 310. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00310.
18. Vicario CM, Lucifora C. Neuroethics: what the study of brain disorders can tell about moral behavior. *AIMS Neurosci*. 2021 Oct 25; 8(4): 543–547. DOI: 10.3934/Neuroscience.2021029.
19. Young MJ, Bodien YG, Giacino JT, Fins JJ, Truog RD, Hochberg LR, Edlow BL. The neuroethics of disorders of consciousness: a brief history of evolving ideas. *Brain*. 2021 Dec 16; 144(11): 3291–3310. DOI: 10.1093/brain/awab290. PMID: 34347037; PMCID: PMC8883802.
20. Kriegel U. The value of consciousness. *Analysis*. 2019; 79(3): 503–520.
21. Hildesheim H, Rogge A, Borzikowsky C, Witt VD, Schäffer E, Berg D. Moral distress among residents in neurology: A pilot study. *Neurol Res Pract*. 2021; 3(1): 6–9.
22. Famm K, Litt B, Tracey KJ, Boyden ES, Slaoui M. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature*. 2013; 496: 159–161. DOI: 10.1038/496159a.
23. Qureshi IS, Datta-Chaudhuri T, Tracey KJ, Pavlov VA, Chen ACH. Auricular neural stimulation as a new non-invasive treatment for opioid detoxification. *Bioelectron Med*. 2020; 6:7. DOI: 10.1186/s42234-020-00044-6.
24. Naqvi NH, Gaznick N, Tranel D, Bechara A. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1316: 53–70. DOI: 10.1111/nyas.12415.
25. Joutsa J, Moussawi K, Siddiqi SH, et al. Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nat Med*. 2022; 28: 1249–1255. DOI: 10.1038/s41591-022-01834-y.
26. Lapenta OM, Marques LM, Rego GG, Comfort WE, Boggio PS. tDCS in addiction and impulse control disorders. *J Ect*. 2018; 34: 182–192. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000541.
27. Zuk P, Lázaro-Muñoz G. DBS and Autonomy: clarifying the role of theoretical neuroethics. *Neuroethics*. 2021; 14: 83–93. DOI: 10.1007/s12152-019-09417-4.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКОВ МЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Е. А. Вольская¹ ✉, И. В. Рогова²¹ Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко, Москва, Россия² Российский университет медицины, Москва, Россия

Медицинские технологии с использованием систем искусственного интеллекта (ИИ) занимают прочное место в реальной клинической практике в качестве основных поставщиков важной информации для принятия врачебных решений при диагностике и лечении, в формате ассистирующих и вспомогательных инструментов в процессе оказания медицинской помощи. Для получения валидных доказательств качества, эффективности и безопасности разработчики программного обеспечения с использованием ИИ (ПО с ИИ) проводят клинические исследования этих систем в соответствии с действующими нормативными требованиями [1], руководствуясь рекомендациями признанных экспертов в сфере клинических исследований [2]. Перед этическими комитетами стоит задача качественно провести этическую экспертизу планируемых исследований, учитывая специфику технологий ИИ, применяемых в медицине, и риски, связанные с их применением.

Ключевые слова: медицинские системы искусственного интеллекта, этическая экспертиза, оценка рисков, этические постулаты

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в проведение исследования и написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Алексеевна Вольская
ул. Чернышевского, д. 4/а, кв. 52, г. Москва, 125319, Россия; vols-elena@yandex.ru

Статья поступила: 04.11.2024 **Статья принята к печати:** 15.12.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.027

FRAMEWORK OF RISK EVALUATION OF MEDICAL AI SYSTEMS

Volskaya EA¹ ✉, Rogova IV²¹ NA Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia² Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Medical technologies using artificial intelligence (AI) systems hold a firm place in real clinical practice as the main providers of important information for making medical decisions in diagnosis and treatment via assisting and auxiliary tools in the process of medical care provision. To obtain valid evidence of quality, effectiveness, and safety, AI software developers conduct clinical trials of these systems in accordance with current regulatory requirements [1], guided by the recommendations of recognized experts in the field of clinical research [2]. Ethical committees have a task to conduct a high-quality ethical review of the planned research, taking into account the specifics of AI technologies used in medicine and risks associated with their use.

Keywords: medical AI-system, ethical evaluation, risk evaluation, ethical postulates

Author contribution: the authors have made an equal contribution to the research and writing of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena Alekseevna Volskaya
Chernyakhovsky St., 4/a, apt. 52, Moscow, 125319, Russia; vols-elena@yandex.ru

Received: 04.11.2024 **Accepted:** 15.12.2024 **Published online:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.027

Системы искусственного интеллекта (ИИ) быстро вошли во все сферы жизни общества, в том числе в здравоохранение и медицину. В соответствии с действующими нормативными требованиями медицинские системы ИИ подлежат государственной регистрации в качестве медицинских изделий (программное обеспечение с технологией искусственного интеллекта — ПО с ИИ) [3], которую осуществляет Росздравнадзор. На начало октября 2024 г. зарегистрировано 37 медицинских изделий, использующих технологии ИИ [4].

Следует отметить, что проведение полноценных клинических исследований ПО с ИИ и тем более медицинских систем ИИ сопряжено с многими сложностями, поэтому и в нашей стране, и за рубежом они проводятся не часто. Так, в анализе, проведенном по базе данных FDA США, к 2023 г. лишь 20% разрешенных к применению медицинских систем ИИ прошли предрегистрационные клинические исследования, причем рандомизированных исследований среди них не зафиксировано [5]. И это несмотря на то, что FDA предъявляет четкие требования к регистрационному досье в части информации о проведенных исследованиях:

- демонстрация желаемой медицинской пользы при установленных значениях определенных показателей качества;
- сравнение оцениваемого продукта с классическими клиническими диагностическими или лечебными процедурами (эталонный стандарт);
- демонстрация технических/аналитических возможностей;
- современное проспективное рандомизированное многоцентровое исследование;
- демонстрация клинической эффективности и пр. [6].

В нашей стране наряду с крупными разработками серьезных производителей медицинских систем ИИ, которые подаются в Росздравнадзор на регистрацию для внедрения в медицинскую практику, в вузах и научно-исследовательских институтах проходят инициативные исследования в области использования систем искусственного интеллекта в целях оказания медицинской помощи пациентам. Такие проекты, особенно если они проводятся в рамках диссертационных

Таблица 1. Градация степеней потенциального риска применения медицинских систем ИИ, предлагаемая Международным форумом регуляторов медицинских изделий (IMDRF, 2014)

Клиническая ситуация/ состояние	Важность информации, получаемой от SaMD, для мед. решения		
	Для лечения или диагноза	Для клинического менеджмента	Для информации по ведению пациента
Критическая	IV	III	II
Серьезная	III	II	I
Несерьезная	II	I	I

исследований, как правило, подлежат экспертизе в локальных этических комитетах (ЛЭК).

В настоящее время ЛЭКи получили первый опыт этической оценки инициативных исследований медицинских систем ИИ. Чаще всего речь идет о навигационных системах с использованием дополненной реальности для хирургии, программном обеспечении для автоматического анализа снимков в диагностических целях, системах поддержки врачебных решений и т.п. Не все системы оригинальные, среди них есть проекты адаптации для применения медицинского изделия в новой области. Разработчики рассматривают проведение этих исследований, в том числе в рамках диссертационных работ, в качестве пилотных проектов, в случае позитивных результатов планируя продолжение разработки.

Перед ЛЭК встает задача оценить риски применения системы ИИ в рамках клинического исследования. Разумеется, ЛЭКи руководствуются, в первую очередь, актуальными нормативными актами — Хельсинской декларацией ВМА, Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, действующим ГОСТ по клиническим исследованиям медицинских изделий [7] и т.д. Должна учитываться также классификация рисков медицинских изделий, включающая три класса рисков (с двумя подклассами в классе 2). Несмотря на то, что степень безопасности пациентов, как и субъектов исследований на этапе разработки медицинских изделий, — это основной принцип ранжирования рисков, все же специфика ПО с ИИ, включая медицинские системы ИИ, требует учитывать не только дополнительные параметры [8], но и всю имеющуюся нормативно-правовую базу обращения ПО с ИИ, тем более что ее подробный и систематизированный анализ представлен в научных публикациях [9].

Еще в 2014 г. Международный форум регуляторов медицинских изделий опубликовал финальный документ по категориям риска программного обеспечения как медицинских изделий (software as a medical product — SaMD) [10]. Это были первые рекомендации по классификации рисков, специфические для ПО с ИИ и предназначенные для применения в медицинских технологиях, включая медицинские системы ИИ.

В документе предложена матрица (табл. 1), в ее основе — клиническая ситуация, для которой предназначается медицинская система ИИ, второй параметр — важность поддержки врачебного решения, оказываемой ПО и ИИ, для определенной клинической ситуации. По этим критериям предложено четыре степени риска — от первой, низкой, степени до четвертой, очень высокой, критической, степени риска.

Рассматриваются три варианта клинической ситуации:

- критическая, когда необходима экстренная (включая хирургическую) медицинская помощь пациенту при угрожающих жизни состояниях, включая неизлечимые состояния;
- клинические ситуации, требующие серьезных терапевтических вмешательств, когда требуется

быстрое решение и цейтнот может повлиять на способность врача, принимающего решение, правильно оценить предоставляемую ему системой ИИ информацию;

- клиническая ситуация или состояние пациента, не требующие серьезных терапевтических вмешательств, когда есть время на уточнение полученной информации.

Другой параметр, определяющий категорию риска, — это важность поставляемой системой ИИ информации для принятия врачебного (клинического) решения:

- информация, поставленная SaMD, должна использоваться для немедленного принятия врачебного решения;
- информация, важная для диагностики (выявления) заболевания или состояния, важная для клинических решений по ведению пациента, для проведения последующей диагностики и/или определения плана лечения;
- информация, важная для определения вариантов планового лечения, диагностики, профилактики, для смягчения симптоматики заболевания.

В 2020 г. Минздрав России выпустил приказ № 686н [11], который внес весьма существенные содержательные изменения в приказ 2012 г. № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий». Особенно важным оказался раздел «III. Классификация программного обеспечения, являющегося медицинским изделием» приложения № 2 к приказу.

По сути, эта классификация основывается на концепции, весьма близкой к предложенной в 2014 г. Международным форумом регуляторов. Согласно Приказу, структура классов риска программного обеспечения, являющегося медицинским изделием (в том числе медицинской системы ИИ) полностью и дословно соответствует таковой для медицинских изделий, лишь вместо термина «медицинские изделия» поставлено словосочетание «программное обеспечение» (ПО): класс 1 — ПО с низкой степенью риска, класс 2а — ПО со средней степенью риска, класс 2б — ПО с повышенной степенью риска, класс 3 — ПО с высокой степенью риска. Отмечается, что отнесение ПО к классу риска осуществляется независимо от класса риска медицинского изделия, в сочетании с которым оно используется.

Для определения степени риска используются два критерия: вид информации, предоставляемой системой ИИ, и клинические условия применения системы ИИ.

Предусмотрено три вида информации, поставляемой системой ИИ:

- 1) информация, не требующая уточнения для принятия обоснованного клинического/врачебного решения и свидетельствующая о необходимости осуществления незамедлительных действий;
- 2) информация, требующая уточнения для принятия обоснованного клинического/врачебного решения;

Таблица 2. Ранжирование степени рисков согласно Приказу МЗ РФ от 7 июля 2020 г. № 686н

Вид информации, поставляемой ПО, и ее значение для принятия врачебного решения	Категории условий применения ПО		
	Категория А — экстренные случаи, хирургическое вмешательство	Категория Б — неотложная помощь без хирургического вмешательства	Категория В — плановая мед. помощь
Не требует уточнения, свидетельствует о необходимости экстренных действий	3 — высокая степень риска (NB! + системы ИИ)	2б — повышенная степень риска	2а — средняя степень риска
Требует уточнения	2б — повышенная степень риска	2а — средняя степень риска	1 — низкая степень риска
3 — не свидетельствует о необходимости немедленных врачебных действий	2а — средняя степень риска	1 — низкая степень риска	1 — низкая степень риска

3) информация, не свидетельствующая о необходимости осуществления незамедлительных врачебных действий.

Клинические условия применения медицинской системы ИИ также подразделены на три категории:

- категория А присваивается, если система ИИ предназначена для применения в экстренных случаях, при проведении хирургических вмешательств, а также при оказании помощи при заболеваниях с высоким риском для индивидуального и общественного здоровья;
- категория Б — при оказании неотложной помощи или медицинской помощи без хирургического вмешательства, при умеренном риске общественному здоровью;
- категория В — при плановой медицинской помощи, медицинской помощи с использованием неинвазивных методов, при низких рисках для общественного здоровья.

Если структурировать пункты довольно объемного раздела III приложения 2, то получится таблица, отражающая весьма логичную систему ранжирования рисков (табл. 2). В стройной структуре классификации рисков в зависимости от двух критериев — важности информации, поставляемой ИИ, и сложности клинической ситуации — выпадает лишь одно исключение. Оно касается программного обеспечения с применением технологий искусственного интеллекта: любые системы ИИ отнесены к наивысшей степени риска — к классу 3 (п. 15.1.1 раздела III приложения 2).

Отнесение всех без исключения медицинских систем ИИ к высшему классу рисков могло бы представляться чрезмерной жесткостью. Хотя когда дело касается систем ИИ, предназначенных для помощи врачу-оператору в ходе хирургического вмешательства, и когда от точности поставляемой информации зависит успех операции, здоровье и жизнь пациента, такая строгость вполне оправдана и уместна. Например, если система ИИ выполняет диагностический анализ изображений в момент принятия врачом решения о тактике лечения пациента с острым инсультом, когда быстрая и точная дифференциация между ишемическим и геморрагическим инсультами имеет решающее значение для выбора терапии. Однако в клиническую практику введены и продолжают внедряться многие системы ИИ, поставляющие вспомогательную информацию для принятия врачебных решений в гораздо более мягких условиях. По сути классификации их можно было бы отнести к классам рисков 2б или даже 2а.

Однако наряду с классификацией по степени риска, этические комитеты при экспертизе планируемых исследований ПО для медицинских технологий, включая

системы ИИ, должны учитывать и другие риски, с которыми система может быть связана как в ходе исследования, так и в будущем. К таким рискам относятся:

- нарушение конфиденциальности: в худшем случае, дискриминация в социальной среде с последствиями для психического состояния;
- влияние на врачебный выбор, например, при обучении SaMD на архивных данных, среди которых могут быть предвзятые;
- потеря личного контакта пациента с врачом;
- введение в заблуждение некачественной информацией о системе ИИ, используемой в процессе оказания медицинской помощи;
- развитие беспокойства, стресса, ипохондрии вследствие постоянного и частого использования SaMD;
- ошибки в интерпретации ответа системы — неправильное самолечение;
- технические сбои, взломы системы ИИ, кибератаки и пр.

Для предупреждения этих и других рисков, возможность которых в ходе применения медицинских систем ИИ исключить невозможно, необходимо не только минимизировать их негативные воздействия на этапах исследования, но и содействовать ответственному отношению разработчиков и контролю применения этих систем в реальной клинической практике, повышению к ним лояльности со стороны пациентов. Недоверие пациентов к инновационным медицинским системам может снизить эффективность их применения [12]. Поэтому, возможно, этическим комитетам при экспертизе планируемых исследований следует расширить ракурс прогностической оценки, включив в рассмотрение вероятное гуманитарное воздействие применения разрабатываемой системы ИИ на пациентов в клинической практике.

На сегодняшний день можно выделить основные этические постулаты, которыми должны руководствоваться как разработчики медицинских систем ИИ при проектировании разработок, так и этические комитеты при их экспертной оценке:

- окончательные полномочия по принятию решений всегда должны оставаться за врачом, поскольку на него ложится ответственность за оказанную медицинскую помощь;
- контроль и хранение конфиденциальных медицинских данных должны быть гарантированы, следует способствовать периодическому проведению независимого аудита защиты данных субъектов;
- пациенты/потребители должны быть полностью информированы о системах ИИ, используемых в применяемых технологиях. Этические

комитеты должны проконтролировать не только информационные материалы, предназначенные для субъектов исследования, но и информацию, касающуюся применения системы ИИ автономно или в составе других медицинских технологий и предназначенную пациентам в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система регулирования сферы медицинских технологий ИИ формируется и развивается как в нашей стране, так и на международном уровне (ВОЗ, ЮНЭСКО, IMDRF и другие организации). Разрабатываются и вводятся в сферу обращения технологий ИИ основные положения, понятийный аппарат, классификационные признаки и пр., что закладывает фундамент единых подходов к развитию сегмента медицинских систем ИИ. Так, в начале октября 2024 г. Росстандарт утвердил два важных для сферы медицинских технологий ИИ документа — основные положения по системам поддержки врачебных решений [13] и основные положения по системам прогнозной аналитики на основе искусственного интеллекта [14]. Также утвержден Национальный стандарт РФ «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Ч. 1. Клиническая оценка» [15].

Процесс стандартизации сферы медицинских систем ИИ осуществляется весьма своевременно, поскольку число

внедряемых в медицинскую практику систем ИИ постоянно увеличивается. Это обуславливает повышенный интерес со стороны общества как к вопросам использования ПО с ИИ в повседневной клинической практике, так и к этическим аспектам разработки и применения медицинских технологий ИИ, что находит отражение в росте количества публикаций на эту тему.

Этические вопросы, связанные с феноменом внедрения в жизнь общества инновационных когнитивных технологий, способных имитировать мыслительные процессы, становятся предметом обсуждения на представительных международных форумах [16], находятся в центре внимания крупных общественных объединений, таких как Альянс в сфере искусственного интеллекта, разработавший Кодекс этики ИИ [17], составляют научный интерес серьезных научно-исследовательских коллективов [18].

Однако вопросы методологии этической оценки клинических исследований медицинских технологий и систем с использованием ИИ, а также этических аспектов, связанных с внедрением этих технологий в клиническую практику, их восприятием пациентским сообществом и вариантами социоментальных реакций, остаются дискуссионными. Очевидно, разработать критерии этической оценки и реперные точки для этических комитетов специалистам в сфере этики научных исследований еще предстоит общими усилиями, в дискуссиях и обмене мнениями.

Литература

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 № 29 «О правилах проведения клинических и клинико-лабораторных испытаний (исследований) медицинских изделий».
2. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Руководство для комитетов по этике. Под общей ред. А. Л. Хохлова. 3-е изд., перераб. и доп. М. ОКИ, 2021; 792 с.
3. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 13 февраля 2020 г. № 02И-297/20 «О программном обеспечении».
4. Гусев А. Зарегистрированные медицинские изделия, использующие технологии искусственного интеллекта. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://webiomed.ru/blog/zaregistrovannyye-meditsinskie-izdeliia-ai/?ysclid=m2u6g82m51527476645> (дата обращения 14.10.2024).
5. Medical AI Evaluation. Available from URL: <https://ericwu09.github.io/medical-ai-evaluation/> (accessed: 14.10.2024).
6. Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. FDA. 2021. Available from URL: https://www.google.com/search?q=Artificial+Intelligence+and+Machine+Learning+in+Software+as+a+Medical+Device&rlz=1C1PRUC_en (accessed: 14.10.2024).
7. ГОСТ Р ИСО 14155-2022. Клинические исследования медицинских изделий, проводимые с участием человека в качестве субъекта. Надлежащая клиническая практика. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200194060?ysclid=m2u8wxt2o368417633> (дата обращения 14.10.2024).
8. Гусев А. В., Кобякова О. С., Ковширина Ю. В., Реброва О. Ю. Этическая экспертиза клинических испытаний систем искусственного интеллекта. Методические рекомендации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2024; 32 с. DOI: 10.21045/978-5-94116-182-9-2024.
9. Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. Качественная клиническая практика. 2021; 1: 70–84.
10. Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations. IMDRF. 2014. Available from URL: <https://www.imdrf.org/documents/software-medical-device-possible-framework-risk-categorization-and-corresponding-considerations> (accessed: 14.10.2024).
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 июля 2020 г. № 686н «О внесении изменений в приложения № 1 и № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий».
12. Хохлов А. Л., Зарубина Т. В., Котловский М. Ю. и др. Механизмы внедрения технологий искусственного интеллекта в здравоохранение: новые этические вызовы. Медицинская этика. 2024; 3: 4–10.
13. ГОСТ Р 71671-2024 «Система поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта. Основные положения. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://nd.gostinfo.ru/document/7582986.aspx> (дата обращения 14.10.2024).
14. ГОСТ Р 71672-2024 «Системы прогнозной аналитики на основе искусственного интеллекта в клинической медицине. Основные положения». Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://nd.gostinfo.ru/document/7582951.aspx> (дата обращения 14.10.2024).
15. ГОСТ Р 59921.1-2022. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Ч. 1. Клиническая оценка. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://files.stroyinf.ru/Data/782/78211.pdf> (дата обращения 14.10.2024).
16. IV Форум этики в сфере искусственного интеллекта. Москва. 9 октября 2024. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://aiethic.ru/> (дата обращения 14.10.2024).
17. Кодекс этики в сфере ИИ. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://ethics.a-ai.ru/> (дата обращения 14.10.2024).
18. «Этическая экспертиза в сфере искусственного интеллекта». Проект Центра ИИ НИУ ВШЭ. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: https://cs.hse.ru/aicenter/ethical_review (дата обращения 14.10.2024).

References

1. Decision No.29 of the EEC Council dated February 12, 2016 «On Rules for clinical and laboratory tests (research) of medical products». Russian.
2. Ethical Review of Biomedical Trials. Guidelines for Ethics Committees. Ed. Hohlov AL. M., 2021; 792 p. Russian.
3. Letter of the Russian Federal Ministry of Health dated February 13, 2020 No. 021-297/20 “On Software”. Russian.
4. Gusev A. Registered medical devices using artificial intelligence technologies. Russian. Available from URL: <https://webiomed.ru/blog/zaregistrirovannye-meditsinskie-izdeliia-ai/?ysclid=m2u6g82m51527476645> (accessed: 14.10.2024) Russian.
5. Medical AI Evaluation. Available from URL: <https://ericwu09.github.io/medical-ai-evaluation/> (accessed: 14.10.2024)
6. Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. FDA. 2021. Available from URL: https://www.google.com/search?q=Artificial+Intelligence+and+Machine+Learning+in+Software+as+a+Medical+Device&rlz=1C1PRUC_en (accessed: 14.10.2024)
7. GOST R ISO 14155-2022 Clinical Research of medical devices involving Human Participants. Russian. Available from URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200194060?ysclid=m2u8wxt2o368417633> (accessed: 14.10.2024) Russian.
8. Gusev AV, Kobyakova OS, Kovshirina YuV, Rebrova OYu. Ethical review of clinical research for AI systems. Guidelines. M.: RIO CNII OIZ MZ RF, 2024; 32 p. DOI: 10.21045/978-5-94116-182-9-2024. Russian.
9. Hohlov AL, Belousov DYU. Ethical aspects of Software with AI technology. Good clinical Practice. 2021; 1: 70–84. Russian.
10. Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations. IMDRF. 2014. URL: <https://www.imdrf.org/documents/software-medical-device-possible-framework-risk-categorization-and-corresponding-considerations> (accessed: 14.10.2024)
11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 7, 2020 No. 686n “On Amendments to Annexes No. 1 and No. 2 to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 6, 2012 No. 4n “On Approval of the Nomenclature Classification of Medical Devices”. Russian.
12. Hohlov AL, Zarubina TV, Kotlovsky Myu, et al. Mechanisms for Introduction of Artificial Intelligence in Healthcare: new ethical Challenges. Russian. Medical Ethics. 2024; 3: 4–10.
13. GOST R 71671-2024 System for supporting medical decision-making using artificial intelligence. Main provisions. Available from URL: <https://nd.gostinfo.ru/document/7582986.aspx> (accessed: 14.10.2024) Russian.
14. GOST R 71672-2024 “Predictive analytics systems using artificial intelligence in medicine. Main provisions. Available from URL: <https://nd.gostinfo.ru/document/7582951.aspx> (accessed: 14.10.2024) Russian.
15. GOST R 59921.1-2022. Artificial intelligence systems in clinical medicine. P. 1. Clinical evaluation. Available from URL: <https://files.stroyinf.ru/Data/782/78211.pdf> (accessed: 14.10.2024) Russian.
16. IV AI Ethics Forum. Moscow. October 9, 2024. Available from URL: <https://aiethic.ru/> (accessed: 14.10.2024) Russian.
17. AI Ethics Code. Available from URL: <https://ethics.a-ai.ru/> (accessed: 14.10.2024) Russian.
18. Ethical review in the field of AI. Project of HSE AI Research Centre. Available from URL: https://cs.hse.ru/aicenter/ethical_review (accessed: 14.10.2024) Russian.

РОЛЬ ХРИСТИАНСКОЙ ЭТИКИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

А. Н. Филькин¹ ✉, С. А. Кудрина²

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, Ярославль, Россия

Связь между религией, этикой и медициной признана с древних времен. В данной статье обсуждается этический аспект медицины, акцентируется внимание на нравственных качествах врача в условиях современных вызовов. Основное внимание уделяется возвращению к традиционным ценностям, основанным на христианской морали. Библейское послание изменило понимание отношения между человеком и Богом, рассматривая человека как образ Творца и подчеркивая необходимость божественного вмешательства в исцеление. В отличие от античного рационализма, христианская вера предполагает осознание границ познания и понимание важности духовного аспекта здоровья. В статье анализируются изменения, которые претерпел текст клятвы Гиппократов под влиянием христианских ценностей. Рассматривается важность сотрудничества врачей и священников в деле исцеления пациентов, подчеркивается необходимость сострадания в медицинской практике. Синтез веры и медицинской науки подвигает к осознанию того факта, что исцеление предполагает достижение как физического и душевного, так и духовного благополучия.

Ключевые слова: религия, этика, медицина, христианская мораль, милосердие, традиционные ценности, Божественное вмешательство, клятва Гиппократов, духовное здоровье, сотрудничество врачей и священников, вечная жизнь

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Николаевич Филькин
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; filkin1964@mail.ru

Статья поступила: 28.10.2024 **Статья принята к печати:** 20.11.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.026

THE ROLE OF CHRISTIAN ETHICS IN SHAPING MEDICAL PRACTICE

Filkin AN¹ ✉, Kudrina SA²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State University named after Demidov PG, Yaroslavl, Russia

Religion, ethics and medicine are recognized to be related since antiquity. This article discusses the ethical aspect of medicine and focuses on the moral qualities of a doctor in the face of modern challenges. The main focus is on returning to traditional values based on Christian morality. The Bible changed the relationship between humanity and the Divine, when a man is viewed as an image of the Creator and the need for divine intervention in healing is emphasized. Unlike ancient rationalism, Christian faith is aware of the cognition limits and understands the importance of the spiritual aspect of health. The article analyzes how the Hippocratic oath has changed under the influence of Christian values. The importance of cooperation between doctors and priests who healed patients is considered, and the need for compassion in medical practice is emphasized. The synthesis of faith and medical science makes us understand that healing involves achieving both physical and mental, as well as spiritual well-being.

Keywords: religion, ethics, medicine, Christian morality, compassion, traditional values, Divine intervention, Hippocratic oath, spiritual health, collaboration between doctors and priests, eternal life

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey N. Filkin
Revolyutsionnaya Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; filkin1964@mail.ru

Received: 28.10.2024 **Accepted:** 20.11.2024 **Published online:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.026

Связь между религией, этикой и медициной существует и признана с древнейших времен. Одна из важнейших христианских добродетелей — милосердие — являет себя и практически реализуется во многом именно в сфере врачевания. В этой связи вопрос об этическом состоянии врача является одним из важнейших вопросов в современной российской медицине. Перед современным человеком множество вызовов, проявляющих себя в техногенных, социальных и биоэтических рисках и угрозах. Ответить на эти вызовы можно, опираясь на традиционные ценности, в основании которых лежит христианская мораль. Именно поэтому особенно актуально в наши дни обратиться к духовному наследию.

Библейское послание своим появлением кардинально изменило понимание реальности и человека: «слово Христа, содержащееся в Новом Завете... перевернуло все понятия и проблемы, поставленные философией в прошлом, определив их постановку в будущем» [1]. Прежде всего, возникло новое понимание «божественного»

и «трансцендентного» — теперь Бога нельзя сравнивать ни с чем тварным. И если древнегреческая мысль была космоцентрической и человек в ней понимался как некий микрокосм, повторяющий все закономерности большого космоса и никогда не выходящий за пределы законов космоса, то в Библии человек предстает как образ и подобие Бога-творца и, следовательно, становится выше любого творения, выше природы, выше космоса. Способность человека принимать волю Божью делает его превыше тварного мира. И если для древнего грека закон — это закон космоса, одинаковый и для богов, и для людей, то в Библии добродетелью является следование Божьим заповедям, которые открывает человеку непосредственно сам Бог. Теперь моральный закон дан свыше, и его суть — совпадение воли человека с волей Бога. Если добродетель — это следование воле Божьей, то грех — это игнорирование этой воли, восстание против нее, стремление поступать по своему собственному разумению. Совершая грех, человек, возможно, сам того не осознавая, стремится занять место

Бога. С Адамом грех вошел в человека и принес с собой болезни, страдания и смерть. Древнегреческий разум усматривал в человеке способность самостоятельного избавления от последствий греха, например, путем самопознания и нравственного совершенствования. Христианское мирозерцание не упраздняет этих великих способностей человека, но, вместе с тем, утверждает, что человек может освободиться от последствий греха только с Божьей помощью, когда Бог сам идет навстречу человеку через крестную жертву Иисуса Христа. Только терпеливо принимая свой крест и уподобляясь Христу, человек с Его помощью может преодолеть последствия греха — болезни, страдания, смерть.

Согласно христианской антропологии, человек понимается уже не как противоречивое единство души и тела, но как трехчастное единство тела, души и духа. Духовная ипостась понимается как сопричастность души Богу, как богоподобное начало в душе человека, определяющее его способность отличать добро от зла, истину от лжи, красоту от безобразия, то есть спасительное для души от губительного. Жить в духе — это значит жить «главными благородными силами и стремлениями» [2]. Высшей добродетелью христианства становится смирение, «ибо кто хочет душу свою сберечь, тот потеряет ее, а кто потеряет душу свою ради Меня и Евангелия, тот сбережет ее» (Мк. 8:35) [3]. Великим примером истинного смирения и любви становится жертва Самого Иисуса Христа.

Христианин не уповаает на переселение души после смерти, как это делали многие древние, он верит в воскресение и соединение души с телом после Страшного Суда, поскольку, согласно христианскому представлению, полноценный человек — это единство души и тела.

Возвращаясь к древнегреческой медицинской этике, нашедшей свое выражение в клятве Гиппократата, мы не можем не заметить ее связь с религией. Этические воззрения врачей античности отличались пониманием ограниченности рационального знания. Известно, что в тяжелых случаях, когда рациональная медицина была бессильна, больные обращались в святилище бога Асклепия.

Утверждение необходимости во всех случаях медицинской практики уповать на Бога-Творца усилилось в христианскую эпоху. Появился христианизированный средневековый вариант клятвы Гиппократата:

«Из Гиппократовой клятвы, насколько пригодно для христианина.

Да будет благословен Бог, Отец Господа нашего Иисуса Христа, который благословен во веки веков; я не лгу.

Я не запятнаю изучение врачебного искусства.

Я никому не вручу даже просимого смертельного зелья и не укажу пути к этому. Равным образом я не дам abortивного средства никакой женщине, ни наружного средства, ни внутреннего.

Я буду обучать этому искусству тех, кто нуждается в нем, без претензий и без договора.

Я использую лечение для помощи страждущим сообразно моим способностям и моему разумению.

В чистоте и святости я буду поддерживать мою жизнь и мое искусство.

В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для помощи больным, воздерживаясь от всего несправедливого, умышленного и не умышленного — того, что ведет к смерти или страданию, а также от постыдной связи с человеком зависимым или свободным, мужчиной или женщиной.

Что бы при лечении я ни увидел или ни услышал (а также и вне лечения, в бытовом окружении), о чем не следует распространяться, того я не разглашу, считая это священной тайной.

Теперь же, если я сдержу и не нарушу эту клятву, то да поможет мне Бог в жизни и искусстве и да ниспошлет мне уважение людей на вечные времена. Если сдержу я слово, но, если нет, да постигнет меня обратное этому» [4].

Мы видим, что в клятве Гиппократата многое было созвучно представлениям христианского врача. Это и готовность обучать тех, кто нуждается в овладении врачебным искусством, это и недопустимость применения смертельных средств и проведения абортот, это и обещание вести добродетельную жизнь, это и воздержание от незачинного поведения по отношению к больным, это и обещание не разглашать увиденного и услышанного во время лечения. Как пишет французский философ и богослов Жан-Клод Ларше, отличительной чертой врача-христианина является «убежденность, что сами по себе и силами одного своего искусства они ничего не могут добиться». Поэтому «прежде чем поставить диагноз, они молят Бога о наставлении и перед тем, как назначить лечение, просят у Господа, чтобы оно было надлежащим и действенным» [5].

Из клятвы Гиппократата христианами исключена часть, в которой говорилось о верности наставнику и сообществу медиков, что, вероятнее всего, говорит о недоверии христианских врачей языческим объединениям. «Не надейтесь на князей, на сынов человеческих, в которых нет спасения» (Пс. 145:3) [3]. Зато заметно усилено упование на Бога-Отца и Христа, Бога-Сына.

В свете целостного подхода к человеку как единству тела, души и духа появилось различие телесных, душевных и духовных заболеваний. Телесные болезни связаны с нарушением нормальной работы органов и систем организма, но даже их подлинные причины могут скрываться в духовной жизни человека. Телесные болезни могут посыпаться как некое вразумление человеку от Бога. Для больного очень важно понять, что в его жизни противоречит Божественным заповедям, какая душевная дисгармония заставляет страдать тело. В книге Иисуса, сына Сирахова, говорится: «Почитай врача честью по надобности в нем, ибо Господь создал его, и от Вышнего — врачевание... Господь создал из земли врачевства, и благоразумный человек не будет пренебрегать ими... Для того Он и дал людям знание, чтобы прославляли Его в чудных делах Его: ими он врачует человека и уничтожает болезнь его... Сын мой! в болезни твоей не будь небрежен, но молись Господу, и Он исцелит тебя... Оставь греховную жизнь и исправь руки твои, и от всякого греха очисти сердце... и дай место врачу, ибо и его создал Господь, и да не удаляется он от тебя, ибо он нужен...» (Сир. 38:1–14) [3].

Важно отметить, что, хотя телесность человека по своему составу роднит его с животным миром, тем не менее, у человека есть высокое призвание — стоять над всем миром, над природой. Поскольку человек, впад в грех, заразил весь мир, постольку именно через человека, через его очищение очищается и окружающая среда. Первым, кто очистил материальный состав человеческого тела — да и вообще весь материальный состав Вселенной от тления и смерти — был Христос.

Если телесные болезни связаны с дисгармонией тела, то душевные болезни находят свое отражение в изменении психики человека. В Новом завете Христос говорит

о высоком статусе души: «И не бойтесь убивающих тело, души же не могущих убить» (Мф. 10:28) [3]. Душа — символ жизни, ее источником является Бог. Душа нуждается в теле, а тело — в душе. Душа пользуется мозгом, но, если мозг болеет, душа не может здраво рассуждать. Болезнь показывает человеку власть смерти над ним, и это уже религиозная проблема, связанная с грехопадением человека, последствиями которого являются болезнь и смерть.

Если душа есть «Божие дыхание», как утверждал святитель Григорий Богослов, то дух — это наполненность божественной благодатью, «частица Божества» [6]. Человек имеет здоровый дух, когда живет по-христиански, в соответствии с заповедями, данными Богом. Соответственно, поврежденный больной дух живет греховной жизнью, нарушая заповеди. Именно поэтому в христианской литературе чаще употребляется понятие «исцеление», поскольку, спасаясь от греха, человек не просто «лечится». Он восстанавливает себя как целостный образ.

Для лечения телесных и душевных болезней нужен врач. А помощь в духовном исцелении и подготовке к вечной жизни оказывает священник. В Новом Завете есть каноническое обоснование совершения священником таинства елеосвящения: «Если кто из вас болен, пусть призовет пресвитеров церкви, и пусть помолятся над ним, помазав его елеем во имя Господне» (Иак. 5:14) [3]. И здесь очень важен союз священника и врача в соответствии с такими принципами биоэтики, как принцип автономии пациента, принцип благодеяния, принцип непричинения вреда и принцип справедливости. И врач, и священник — каждый по-своему — способствуют исцелению больного человека. Священник помогает человеку обрести внутренний покой и отыскать духовные силы как для продолжения земной жизни, так и для

перехода в вечность. Участие священства в оказании помощи людям, находящимся в посттравматических состояниях, в реабилитации зависимых наряду с врачами и психологами является важной составляющей проявления духовной заботы. Помощь больным, согласно Новому Завету, была важной частью служения апостолов: «Больных исцеляйте... прокаженных очищайте...» (Мф. 10:8) [3]. Что касается терминальных больных, то священники помогают им преодолеть страх смерти. Они исповедуют, причащают и собирают пациентов хосписов, в то время как врачи облегчают их физические страдания.

Митрополит Антоний Сурожский, врач по светскому образованию, обращает внимание на то, что подготовку терминальных больных к смерти необходимо осуществлять на протяжении развития их болезни, но, призывает он «готовьте умирающих не к смерти, а к вечной жизни» [7]. Более того, митрополит Антоний говорит о «готовности дать человеку умереть», имея в виду, что отношение врача к больному не может быть просто «научным», оно должно включать в себя сострадание и жалость. И это предполагает в отдельных случаях дать человеку возможность спокойно умереть, как бы парадоксально это ни звучало. Задача врача, как ее точно сформулировал митрополит Антоний — «оберегать жизнь». «Бог создал и лекарство, и врача, и порой в его руке исцеление наше». Святитель Феофан Затворник говорит о том, что «к лекарствам обращаться нет греха, ибо и лекарь Божий, и лекарства Божии, и рецепты Божии... Когда Богом даны сии средства, то к ним и обращаться должно. Богу угодно было окружить нас, кроме естественных, и сверхъестественными средствами. И никому не закрыт доступ к сим источникам. Ключ к ним — вера. И Бог, когда хочет сим образом исцелить, Сам же влагает и силу веры и влечет туда, где благоволит дать исцеление» [8].

Литература

1. Реале Д., Антисери Д. Западная философия от истоков до наших дней. Средневековье (От Библейского послания до Макиавелли). СПб. Петрополис. 1997; 2: 368 с.
2. Ильин И. А. Религиозная философия. Москва: Медиум, 1994; 2: 574 с.
3. Библия. Книги Священного Писания Ветхого и Нового Завета. М.: Данилов ставропигиальный мужской монастырь. 2015; 1408 с.
4. Православная церковь и современная медицина. Сборник. Под ред.к.м.н. священника Сергея Филимонова. СПб. Общество святителя Василия Великого. 2000; 432 с.
5. Ларше Жан-Клод. Болезнь в свете православного вероучения. Москва. Изд-во Сретенского монастыря. 2016; 176 с.
6. Святитель Григорий Богослов, архиеп. Константинопольский. Стихотворения. Письма. Завещание. Москва: Сибирская благовонница, 2007; 2: 943 с. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: https://azbyka.ru/otechnik/Grigoriy_Bogoslov/stihotvoreniya-bogoslovskie/#sel=1309:7,1309:51 (дата обращения: 28.10.2024).
7. Митрополит Антоний Сурожский. Исцеление тела и спасение души. Человек. 1995; 5: 113 с.
8. Святитель Феофан Затворник. Наставления в духовной жизни. Москва: Отчий дом. 2009; 333 с. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: https://azbyka.ru/otechnik/Feofan_Zatvornik/nastavleniya-v-duhovnoj-zhizni/14_2#source (дата обращения: 28.10.2024).

References

1. Reale D, Antiseri D. Zapadnaya filosofiya ot istokov do nashikh dney. Srednevekov'e (Ot Bibliyskogo poslaniya do Makkiavelli). SPb. Petropolis. 1997; 2: 368 s. Russian.
2. Ilyin IA. Religioznaya filosofiya. Moskva: Medium. 1994; 2: 574 s.
3. Bibliya. Knigi Svyashchennogo Pisaniya Vekhogo i Novogo Zaveta. M.: Danilov stavropigial'nyy muzhskoy monastyr'. 2015; 1408 s. Russian.
4. Pravoslavnaya tserkov' i sovremennaya meditsina. Sbornik. Pod red.k.m.n. svyashchennika Sergeya Filimonova. SPb. Obshchestvo svyatitelia Vasiliya Velikogo. 2000; 432 s. Russian.
5. Larshe Zhan-Klod. Bolezni' v svete pravoslavnoy veroucheniya. Moskva. Izd-vo Sretenskogo monastyrja. 2016; 176 s. Russian.
6. Svyatitel Grigoriy Bogoslov, arkhiep. Konstantinopol'skiy. Stikhotvoreniya. Pis'ma. Zaveshchanie. Moskva: Sibirskaya blagovonnitsa. 2007; 2: 943 s. Available from URL: https://azbyka.ru/otechnik/Grigoriy_Bogoslov/stihotvoreniya-bogoslovskie/#sel=1309:7,1309:51 (accessed: 28.10.2024). Russian.
7. Mitropolit Antoniy Surzhskiy. Iscelenie tela i spaseniye dushi. Chelovek. 1995; 5: 113 s. Russian.
8. Feofan Zatvornik, Svyatitel'. Nastavleniya v dukhovnoi zhizni. Moskva: Otchiy dom. 2009; 333 s. Available from URL: https://azbyka.ru/otechnik/Feofan_Zatvornik/nastavleniya-v-duhovnoj-zhizni/14_2#source (accessed: 28.10.2024). Russian.

ОТНОШЕНИЕ МОЛОДЫХ ВРАЧЕЙ К ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

И. С. Мыльникова¹ ✉, М. А. Мыльникова², Е. Э. Школьникова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

² Институт дополнительного профессионального образования работников социальной сферы Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы, Москва, Россия

Пациентоориентированность — относительно новая концептуальная установка, ассоциируемая с понятием качества медицинской помощи, которая постепенно приобретает характер новой моральной нормы врачебной практики. Нами было проведено исследование отношения молодого поколения врачей (аспирантов и ординаторов РНИМУ им. Н. И. Пирогова и РУДН, 2024 г.) к пациентоориентированности. Им была предложена анкета из 21 вопроса, касающегося разных сторон пациентоориентированного общения. Получено 155 заполненных анкет. Полученные ответы указали на то, что многие молодые врачи знакомы с концепцией пациентоориентированности, практикуют навыки пациентоориентированного общения. Одновременно многие ощущают недостаток подготовки в этой области, осознают свою уязвимость в общении с пациентом. Вместе с тем опрос выявил патерналистические установки более чем у половины опрошенных. Можно сделать вывод, что молодые врачи нуждаются не только в освоении навыков пациентоориентированного общения, но и в более глубоком изучении моральных основ пациентоориентированности, что может быть реализовано в рамках учебных курсов биоэтики, а также в ходе преподавания клинических дисциплин.

Ключевые слова: пациентоцентрированность, пациентоцентрированная коммуникация, навыки пациентоцентрированной коммуникации, терапевтический альянс

Вклад авторов: И. С. Мыльникова — написание статьи; Е. Э. Школьникова и М. А. Мыльникова — проведение исследования, обработка результатов.

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Сергеевна Мыльникова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; expert.med@mail.ru

Статья поступила: 22.10.2024 **Статья принята к печати:** 17.11.2024

Опубликована онлайн: 16.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.023

THE ATTITUDE OF YOUNG DOCTORS TOWARD PATIENT-CENTRED MEDICAL CARE

Mylnikova IS¹ ✉, Mylnikova MA², Shkolnikova EA²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Institute of Additional Professional Education of Social Workers of the Department of Labor and Social Protection of the Population of Moscow, Moscow, Russia

Patient-centredness is a relatively new proof-of-concept setting associated with the concept of quality of medical care, which gradually becomes a new moral standard of medical practice. We conducted a study of the attitude of the younger generation of doctors (graduate students and residents of the Pirogov Russian National Research Medical University and RUDN, 2024) towards patient-centredness. They were offered a questionnaire consisting of 21 questions on different aspects of patient-centred communication. 155 completed questionnaires were received. The answers indicated that many young doctors are familiar with the concept of patient-centred approach and practice patient-centred communication skills. At the same time, many people feel a lack of training in this area and realize their vulnerability in communicating with the patient. At the same time, the survey revealed paternalistic attitudes in more than half of the respondents. It can be concluded that young doctors need not only mastering the skills of patient-centred communication, but also a deeper study of the moral foundations of patient-centredness, which can be implemented within the training courses in bioethics, as well as while teaching clinical disciplines.

Keywords: patient-centredness, patient-centred communication, patient-centred communication skills, therapeutic alliance

Author contribution: Mylnikova IS wrote the article; Shkolnikova EA and Mylnikova MA conducted the study and processed the results.

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina S Mylnikova
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia; expert.med@mail.ru

Received: 22.10.2024 **Accepted:** 17.11.2024 **Published online:** 16.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.023

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОСТЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Последние десятилетия в практику здравоохранения прочно вошел термин «пациентоориентированность», указывающий на некий идеал в отношениях врача/системы здравоохранения и пациента, который ставит пациента в центр заботы о нем со стороны медицинских работников, реализация которого является важным элементом высокого качества медицинской помощи [1, 2].

К настоящему времени по всему миру инициировано и реализовано множество клинических, организационных и исследовательских инициатив по продвижению и внедрению помощи, ориентированной на пациента. Количество

публикаций на эту тему исчисляется многими тысячами. Однако несмотря на впечатляющие масштабы этих инициатив, до сих пор нет четко сформулированного и единого мнения о том, что же такое помощь, ориентированная на пациента [3].

Так, Олсон и соавт. признают, что «пациентоориентированность» является сложной теоретической конструкцией, состоящей из сочетания различных концепций и практик, которые были разработаны представителями различных профессиональных групп сферы здравоохранения — врачами, психотерапевтами, специалистами по уходу, организаторами здравоохранения, специалистами в области медицинской этики. Всех их объединяет общий идеал, однако каждый смотрит на проблему под своим углом зрения [4].

Первыми идею пациентоориентированности предложили психолог Роджерс и психотерапевт Балинт. Роджерс в 1951 г. сформулировал идею, что люди способны самостоятельно решать свои проблемы, используя свои собственные ресурсы, при условии, что им предоставлены необходимые поддерживающие условия [5]. В свою очередь Балинт предложил рассматривать пациентоориентированность как способ врачебного мышления, когда врач видит в своем пациенте уникальное человеческое существо, и это видение должно предшествовать постановке клинического диагноза [6].

В дальнейшем идея пациентоориентированности получила распространение в других секторах медицины и здравоохранения, при этом разные эксперты давали ей различные определения. В 2000 г. Мид и Бауэр провели обзор опубликованной литературы о пациентоцентрированности [7]. Они пришли к выводу, что пациентоцентрированность является многомерной концепцией с пятью измерениями и включает:

- 1) биопсихосоциальный подход, который расширил взгляд на болезнь пациента от строго биомедицинских рамок до биопсихосоциальной перспективы;
- 2) рассмотрение пациента как многогранной личности, у которой могут быть самые разные переживания по поводу своей болезни. Мид и Бауэр описали это так: «Сложный перелом ноги не будет одинаково восприниматься двумя разными пациентами; он может причинить гораздо меньше страданий офисному работнику, чем профессиональному спортсмену» [с. 1089];
- 3) разделение власти и ответственности, зависящее от надлежащего информирования пациента и его участия в принятии медицинских решений. Очевидным препятствием для полного эгалитаризма в отношениях врача и пациента являются «разрыв в компетентности», асимметрия знаний между пациентом и врачом, которые тем не менее не должны мешать переходу от патерналистической модели «руководства-подчинения» к модели взаимного участия и разделения ответственности (с. 1989 и далее);
- 4) терапевтический альянс в отношениях между врачом и пациентом. Взаимные доброжелательные отношения могут повысить результаты лечения, тогда как негативные отношения, напротив, могут снизить шансы на успешное лечение;
- 5) восприятие врача как личности. Как и в любых отношениях, обе стороны влияют друг на друга посредством взаимодействия. Это измерение подчеркивает важность осознания, что личность врача, образ его мышления, настроение и самочувствие влияют на текущие отношения с пациентом и выбор, сделанный во время консультации.

Представленное определение Мида и Бауэра, по мнению Лангберга и соавт., до настоящего времени является одним из наиболее цитируемых [8].

Интересный подход к определению пациентоориентированной помощи использовали Дагган и соавт. Они предложили идти от противоположного, описав, чем она не является. Так, она не является помощью, ориентированной на врача. Пациентоориентированность можно противопоставить медицинскому патернализму, когда врач полностью доминирует в отношениях

с пациентом. Будучи ориентированной на пациента, она может быть противопоставлена медицине, ориентированной на заболевание. Наконец, ориентация на пациента имеет отличие от чисто технической, или биомедицинской модели оказания помощи, когда врач рассматривается как техник, который осуществляет вмешательство и выполняет процедуры. По мнению Даггана и соавт., пациентоориентированность можно рассматривать как стратегию, позволяющую одновременно исправить все эти негативные тенденции в медицине [9].

В 2019 г. Лангберг и соавт. подготовили научный обзор, посвященный пациентоориентированности, в котором привели ее определения, данные различными авторами в период после 2010 г. Они установили, что в определении понятия по-прежнему нет единообразия, однако авторы выделяют одни и те же составляющие пациентоориентированности. Так, чаще всего в статьях о пациентоориентированности упоминается разделение полномочий и ответственности, включая информированное согласие и совместное принятие решений, а также терапевтический альянс. Реже, но достаточно часто встречаются упоминания о биосоциальной перспективе при взгляде на пациента и его болезнь и о рассмотрении пациента как личности, и лишь в единичных статьях отражена тема «врач как личность». Согласно анализу Лангберга и соавт., с 2009 г. в литературе, посвященной пациентоориентированности, появился еще один аспект — скоординированный уход, отвечающий потребностям пациента [8].

ПАЦИЕНТОРИЕНТИРОВАННОСТЬ КАК МОРАЛЬНАЯ НОРМА

Несмотря на отсутствие единого строгого определения, пациентоориентированность рассматривается как некая форма отношений врача и пациента, которая является стандартом качественного взаимодействия врача и пациента в процессе оказания медицинской помощи и рекомендуется к широкому внедрению в медицинскую практику [2]. Ее сторонники считают, что к ней следует стремиться как к идеалу, и при отсутствии взаимоотношения врача и пациента следует оценивать как не вполне удовлетворительные. Таким образом, пациентоориентированность начинает носить предписывающий, или нормативный, характер [9]. Можно сказать, что она становится новой моральной нормой для медицинской практики. В связи с этим представляет интерес моральное обоснование пациентоориентированности, которое дали Дагган и соавт. Они рассмотрели пациентоориентированность с позиций трех групп этических теорий.

Так, с позиции утилитаризма пациентоориентированная медицинская помощь будет признана этической, так как можно доказать, что она обеспечивает лучшие результаты по сравнению с врач-центрической моделью помощи. В обзоре Даггана и соавт. приведен ряд исследований, в которых обнаружена положительная связь пациентоориентированности с результатами лечения и качеством медицинской помощи, оцениваемым самыми разными показателями. К примеру, Сафран и соавт. показали, что элементы ухода, ориентированного на пациента, положительно влияют на удовлетворенность пациентов [10]. Каплан и соавт. выявили положительную связь характера взаимодействия врача и пациента и функциональных показателей при хронических заболеваниях [11]. Холл и соавт. обнаружили связь пациентоориентированности с приверженностью

лечению: отказ от доминирования в общении с пациентом, ненасильственное общение со стороны врача ассоциируется с увеличением приверженности терапии [12] и т.д.

Обосновывая моральность пациентоориентированности с точки зрения деонтологических этических теорий, Дагган и соавт. задают вопрос, обладает ли пациентоориентированность некоторым внутренним свойством «правильности», к которому следует стремиться как к должному. И отвечая на него, авторы ссылаются на определение пациентоцентрированности, данное Балинтом, как понимание каждого человека как уникального человеческого существа, что совпадает с категорическим императивом Канта, признающим, что каждый человек обладает безусловной моральной ценностью и достоинством [13].

Третья группа этических теорий требует ответа на вопрос, является ли пациентоориентированность добродетелью. Теория добродетели не рассматривает последствия действий как важную характеристику для различения добра и зла, как это делают утилитарные этические теории, она также не настаивает на следовании заранее существующим правилам из чувства долга, как в деонтологических теориях. Теория добродетели, скорее, сосредоточена на воспитании правильных установок и черт характера, определяющих дальнейшие моральные действия. Человек учится действовать правильно, следуя примеру учителя или наставника. Дагган и соавт. отмечают, что рассматривая пациентоориентированность, мы понимаем, что невозможно быть по-настоящему внимательным к пациенту, если нет установок и убеждений, которые лежат в основе пациентоцентризма. В отсутствии этих установок действовать, ориентируясь на пациента, невозможно. Эти установки уважения, интереса к личности пациента являются добродетельными сами по себе. Они являются моральной нормой. Человек поступает в соответствии с ними охотно, с радостью и энтузиазмом, потому что знает, что быть добродетельным — это лучшее, что он может сделать и для себя в том числе. Добродетели способствуют полезным взаимоотношениям с другими, дают возможность избежать судебных и социальных конфликтов и повышают чувство собственного достоинства.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТНОШЕНИЯ МОЛОДЫХ ВРАЧЕЙ К ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОСТИ

Вывод о том, что пациентоориентированность можно рассматривать как новую моральную норму врачебной практики, позволяет поставить вопрос об отношении к ней молодого поколения врачей, которое определит лицо нашей медицины на годы вперед. Для ответа на этот вопрос нами было проведено исследование, в котором участвовали врачи-аспиранты (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) и ординаторы (РУДН). Им была предложена анкета из 21 вопроса, касающегося разных сторон пациентоориентированного общения. Получено 155 заполненных анкет, в том числе от 24 хирургов, от 90 терапевтов, от 41 представителя других специальностей. Среди опрошенных было 48 мужчин, 107 женщин. 125 опрошенных имели стаж работы до 3 лет, 19 — от 3 до 5 лет, 11 — более 5 лет. В вопросах анкеты выделены несколько блоков: об отношении врача и пациента, о коммуникационных навыках, об отношении к информированному добровольному согласию, об используемых навыках заботы.

Результаты исследования

Вопрос «Вы сталкивались когда-нибудь с этическими проблемами при общении с пациентами?» задавался молодым врачам с целью выяснить их чувствительность к этической проблематике в отношениях с пациентами. Ответ «да» дали 67% опрошенных. Мы полагали, что группа молодых хирургов продемонстрирует меньшую чувствительность к этическим проблемам, чем группа терапевтов, так как многочисленные опросы указывают на относительно меньший уровень эмпатии у профессионалов хирургического профиля. Гипотеза не подтвердилась: среди хирургов не было ни одного, кто дал ответ «нет». Напротив, в группе терапевтов доля несталкивающихся с этическими проблемами достигла 31% (женщины-терапевты — 23%, мужчины — 48%). Впрочем, в данном опросе неожиданная разница в уровне чувствительности может быть объяснена тем, что группа хирургов проходила опрос по окончании годового аспирантского курса изучения биоэтики. Большинство же терапевтов (70% опрошенных) были ординаторами с медицинским стажем менее трех лет, биоэтику в ординатуре не изучавшими. Это позволяет сделать осторожный вывод, что обучение биоэтике повышает чувствительность молодых врачей к этической проблематике в их работе.

На вопросы «Случалось ли вам испытывать неудовлетворение от неудачного общения с пациентом?», «Бывало ли так, что вам не хочется идти в палату, где лежит пациент, с которым не сложилось общение, или консультировать такого пациента амбулаторно?» и «Бывало ли так, что после общения с пациентом вы чувствовали необычную усталость, опустошенность, тревогу и т.п.?», большинство ответили положительно (соответственно 82,6%, 67%, 67,8%), что указывает на осознание молодыми врачами межсубъектного характера их общения с пациентом и своей уязвимости в ходе этого общения. Ответы молодых врачей позволяют поднять вопрос о необходимости их обучения навыкам общения в трудных ситуациях, а также психологической поддержки врачей для профилактики эмоционального выгорания.

В блоке вопросов о коммуникационных навыках исследователей интересовало, какое значение придают молодые врачи коммуникационным навыкам пациентоориентированного общения, как они оценивают свое владение ими и коммуникационную подготовку, которую получили в процессе обучения.

На вопрос «Согласны ли вы с утверждением, что если врач хорош в диагностике и лечении, его коммуникативные навыки при взаимодействии с пациентом не имеют значения?» 74,8% дали отрицательный ответ, что указывает на то, что опрошенные придают важное значение умению общаться. Тем не менее следует обратить внимание на то, что почти четверть врачей дали положительный ответ на вопрос, а значит, не придают важного значения умению общаться при наличии хороших клинических навыков и умений. При этом интересно, что 28% из тех, кто согласен с предложенным утверждением, тем не менее считают свою подготовку в области коммуникации недостаточной, что косвенно указывает на то, что они не считают такие навыки излишними.

На просьбу оценить свои коммуникационные навыки 58,3% выбрали ответ «хорошо» и 36,5% «удовлетворительно». Лишь единицы посчитали свои навыки общения плохими. Очевидно, что осознание недостаточности своих коммуникационных навыков может сыграть положительную мотивационную роль в обучении эффективной коммуникации.

Ответы на вопросы «Знаком ли вам термин «пациентоориентированная консультация?» и «Видали ли вы в своей практике примеры пациентоориентированного общения?» показали, что большинство опрошенных знакомо с термином (80,9%) и видели в своей практике такие примеры (76,5%), т.е. они представляют себе, как оно должно выглядеть. Можно предположить, что эти знания — результат вузовского обучения, когда преподаватели клинических дисциплин передавали студентам не только медицинские знания, но и культурные нормы общения с пациентами [14].

Вероятно, этим же можно объяснить и патерналистические установки опрошенных, которые были выявлены в ответах на вопрос анкеты о том, как молодые врачи представляют себе идеального пациента и отношения с ним. 67% опрошенных выразили согласие с тем, что идеальный пациент немногословен, не уклоняется от заданной врачом темы, выполняет назначение. Это указывает на то, что уже в ходе вузовского обучения патернализм проник в их представления о должном во взаимоотношениях с пациентами, и это, безусловно, затруднит переход к пациентоориентированному общению как новой норме.

Поскольку важным аспектом пациентоориентированного взаимодействия являются отказ от грубого патернализма, уважение автономии пациента и стремление к совместному принятию решений, часть вопросов были посвящены этой тематике. На вопрос «Помогает ли обсуждение с пациентом выбрать оптимальный вариант плана обследования и лечения?» 83,5% опрошенных, т.е. подавляющее большинство, дали положительный ответ. Интересно, что эта цифра практически совпадает с долей врачей, которые в ответе на вопрос о том, на что бы они потратили дополнительное время, если бы его не ограничивали при проведении медицинских консультаций, потратили бы его на общение с пациентом. Из этих ответов становится ясно, что молодые врачи осознают недостаток своего общения с пациентом и считают полезным увеличить время, которое на него следует потратить.

Пациентоориентированное отношение включает в себя заботу о пациенте, и потому в анкету включены вопросы, касающиеся этого аспекта. Они позволяют судить о том, практикуют ли молодые врачи навыки заботы о пациентах. Так в ответе на вопрос об использовании прикосновений, как средства установления доверительного контакта, 79% опрошенных указали, что делают так. Интересно,

что в мужской группе доля практикующих доверительные прикосновения гораздо меньше — 22%. На вопрос «Случалось ли вам в ситуациях, когда пациент испытывает стресс или тревогу, обращаться за помощью семьи, медицинской сестры, коллег?», 64,3% дали положительный ответ. Интересно, что и здесь доля мужчин, давших ответ «да», была меньше (32%).

ВЫВОДЫ

Опрос молодых врачей показал, что большинство из них знакомо с концепцией пациентоориентированности, имеют представление об отношениях, ориентированных на пациента, уважают его автономию, практикуют такое общение, включая использование навыков пациентоориентированной коммуникации и заботы. При этом многие чувствуют свою уязвимость в общении с пациентом, ощущают недостаток коммуникационной подготовки, а, значит, можно сделать вывод о том, что они мотивированы к обучению навыкам пациентоориентированного общения.

Вместе с тем ответы на вопросы вскрыли наличие у молодых врачей патерналистических установок по отношению к пациентам, сформированных, вероятно, всего, на этапе вузовского обучения, которые могут помешать распространению пациентоориентированной практики. Внедрение пациентоориентированности потребует не только технического обучения коммуникационным навыкам, но и изучения моральных основ пациентоориентированной помощи в рамках курсов биоэтики, а также в форме «скрытых» учебных программ клинических дисциплин, когда при изучении клинических вопросов преподаватели формируют у студентов и ординаторов/аспирантов представления о должном, пациентоориентированном отношении к пациенту, которое рассматривается как новая моральная норма.

Авторы исследования осознают, что для того, чтобы получить более полное представление об отношении молодых врачей к пациентоориентированности, его следует продолжить, расширив число опрошенных. Также в предстоящем исследовании следует определить динамику формирования у студентов пациентоориентированных установок в процессе вузовского и послевузовского обучения. Это позволит уточнить подходы к формированию программ обучения будущих врачей.

Литература

1. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Corporate Author. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century M. Washington (DC): National Academies Press (US). 2001.
2. Epstein RM, Street RL. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med*. 2011; 9 (2): 100–103.
3. McCormack LA, Treiman K, Rupert D, Williams-Piehot P, Nadler E, Arora NK, Lawrence William, Street RL. Measuring patient-centered communication in cancer care. A literature review and the development of a systematic approach. *Social Science & Medicine*. 2011; 72 (7): 1085–95. ISSN 0277-9536. DOI: 10.1016/j.socscimed.2011.01.020. Available from URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953611000633>. (accessed: 07.10. 2024)
4. Olson AW, Stratton TP, Isetts BJ, Vaidyanathan R, Van Hooser JC, Schommer JC. Seeing the Elephant: A Systematic Scoping Review and Comparison of Patient-Centeredness Conceptualizations from Three Seminal Perspectives. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2021; 14: 1297–1298. Available from URL: <https://www.dovepress.com/journal-of-multidisciplinary-healthcare-journal> (accessed: 01.06. 2021)
5. Rogers CR, Carl R. Client-Centered Therapy: Its Current Practice, Implications and Theory. Houghton Mifflin, 1951.
6. Balint E. The possibilities of patient-centred medicine. *J R Coll Gen Pract*. 1969; 17: 269–76.
7. Mead N, Bower P. Patient-centredness: A conceptual framework and review of the empirical literature. *Social Science and Medicine*. 2000; 51: 1087–1110.
8. Langberg EM, Dyhr L & Davidsen AS. Development of the concept of patient-centredness — A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2019. DOI: 10.1016/j.pec.2019.02.023
9. Duggan PS, Geller G, Cooper LA & Beach MC. The moral nature of patient-centeredness: Is it “just the right thing to do”? *Patient Education and Counseling*. 2006; 62(2): 271–76. DOI: 10.1016/j.pec.2005.08.001.
10. Safran DG, Taira DA, Rogers WH, Kosinski M, Ware JE, Tarlov AR. Linking primary care performance to outcomes of care. *J Fam Pract*. 1998; 47: 213–20.

11. Kaplan SH, Greenfield S, Ware Jr JE. Assessing the effects of physician–patient interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care*. 1989; 27: S110–27.
12. Hall JA, Roter DL, Katz NR. Meta-analysis of correlates of provider behavior in medical encounters. *Med Care*. 1988; 26: 657–75.
13. Kant I. *Ethical philosophy: the complete texts of grounding for the metaphysics of morals, and metaphysical principles of virtue*. Indianapolis: Hackett Publishing Company, 1983.
14. Hafferty FW. Beyond curriculum reform: confronting medicine's hidden curriculum. *Acad Med*. 1998; 73: 403–407.

Reference

1. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Corporate Author. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century M*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
2. Epstein RM, Street RL. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med*. 2011; 9 (2): 100–103.
3. McCormack LA, Treiman K, Rupert D, Williams-Piehotra P, Nadler E, Arora NK, Lawrence William, Street RL. Measuring patient-centered communication in cancer care. A literature review and the development of a systematic approach. *Social Science & Medicine*. 2011; 72 (7): 1085–95. ISSN 0277-9536. DOI: 10.1016/j.socscimed.2011.01.020. Available from URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953611000633>. (accessed: 07.10. 2024)
4. Olson AW, Stratton TP, Isetts BJ, Vaidyanathan R, Van Hooser JC, Schommer JC. Seeing the Elephant: A Systematic Scoping Review and Comparison of Patient-Centeredness Conceptualizations from Three Seminal Perspectives. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2021; 14:1297–1298. Available from URL: <https://www.dovepress.com/journal-of-multidisciplinary-healthcare-journal> (accessed: 01.06. 2021)
5. Rogers CR, Carl R. *Client-Centered Therapy: Its Current Practice, Implications and Theory*. Houghton Mifflin, 1951.
6. Balint E. The possibilities of patient-centred medicine. *J R Coll Gen Pract*. 1969; 17: 269–76.
7. Mead N, Bower P. Patient-centredness: A conceptual framework and review of the empirical literature. *Social Science and Medicine*. 2000; 51: 1087–1110.
8. Langberg EM, Dyhr L, & Davidsen AS. Development of the concept of patient-centredness — A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2019. DOI: 10.1016/j.pec.2019.02.023.
9. Duggan PS, Geller G, Cooper LA & Beach MC. The moral nature of patient-centeredness: Is it “just the right thing to do”? *Patient Education and Counseling*. 2006; 62(2): 271–76. DOI: 10.1016/j.pec.2005.08.001.
10. Safran DG, Taira DA, Rogers WH, Kosinski M, Ware JE, Tarlov AR. Linking primary care performance to outcomes of care. *J Fam Pract*. 1998; 47: 213–20.
11. Kaplan SH, Greenfield S, Ware Jr JE. Assessing the effects of physician–patient interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care*. 1989; 27: S110–27.
12. Hall JA, Roter DL, Katz NR. Meta-analysis of correlates of provider behavior in medical encounters. *Med Care*. 1988; 26: 657–75.
13. Kant I. *Ethical philosophy: the complete texts of grounding for the metaphysics of morals, and metaphysical principles of virtue*. Indianapolis: Hackett Publishing Company, 1983.
14. Hafferty FW. Beyond curriculum reform: confronting medicine's hidden curriculum. *Acad Med*. 1998; 73: 403–407.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ДЕТОРОЖДЕНИЯ

И. В. Лобанова, А. Е. Сатаев, Т. А. Манаева ✉

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В данной статье освещаются этические аспекты, возникающие при общении лечащего врача-психиатра с пациентами и членами их семей по вопросам планирования деторождения. В ходе консультирования лиц с психическими расстройствами по поводу их репродуктивных планов сложным с этической точки зрения оказывается обсуждение следующих вопросов: риски возникновения патологии у будущего ребенка и возможности их снижения, в частности вероятность генетического наследования психического расстройства; целесообразность отмены психотропных препаратов, применяемых будущими матерью и/или отцом для лечения психического расстройства или профилактики его обострения, учитывая, что лекарственные средства могут влиять на качество репродуктивного биологического материала, а отмена терапии сопряжена с рисками для психического здоровья будущих родителей; необходимость информирования членов семьи пациента об имеющемся у него/нее психическом расстройстве, применяемом лечении и всех имеющихся персональных рисках для потомства. Проведен обзор литературы, включая отечественные и иностранные источники. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам, таким как «генетика», «психиатрия», «этические аспекты генетического консультирования», «психофармакотерапия при беременности», «влияние психотропных препаратов на сперматогенез» с фильтрацией по языку (русский и английский) и типу документа. Представлены два собственных клинических наблюдения. Целью статьи является разносторонний анализ этических аспектов консультирования психиатром лиц с психическими расстройствами по вопросам планирования беременности.

Ключевые слова: генетическое консультирование, этические аспекты консультирования, планирование деторождения, психотропные препараты

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Алексеевна Манаева

Яковлевский проезд, д. 1, к. 25, г. Ярославль, 152280, Россия; manaeva002@gmail.com

Статья поступила: 13.11.2024 **Статья принята к печати:** 05.12.2024 **Опубликована онлайн:** 23.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.025

ETHICAL ASPECTS OF COUNSELING PEOPLE WITH MENTAL DISORDERS WHO ARE PLANNING THEIR PREGNANCY

Lobanova IV, Sataev AE, Manaeva TA ✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

This article highlights the ethical aspects that arise when the attending psychiatrist communicates with patients and their family members on the issues of planning a pregnancy. While counseling people with mental disorders about their reproductive plans, it is difficult from an ethical point of view to discuss some issues such as the risks of pathology in an unborn child and a possibility of reducing the risks, in particular the probability of genetic inheritance of a mental disorder; the expediency of discontinuing psychotropic drugs used by the expectant mother and/or father to treat or prevent a mental disorder exacerbations, given that drugs can affect the quality of reproductive biological material, whereas cancellation of therapy is associated with risks to the mental health of expectant parents; the need to inform the patient's family members about his/her mental disorder, the treatment used and all available personal risks to offspring. Different literature sources, including domestic and foreign ones, were reviewed. The keywords used in literature were "genetics", "psychiatry", "ethical aspects of genetic counseling", "psychopharmacotherapy during pregnancy", "the effect of psychotropic drugs on spermatogenesis" with filtering by language (Russian and English) and document type. Two own clinical observations are presented. The purpose of the article is a comprehensive analysis of ethical aspects of counseling people with mental disorders on pregnancy planning by a psychiatrist.

Keywords: genetic counseling, ethical aspects of counseling, pregnancy planning, psychotropic drugs

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatyana A. Manaeva

Yakovlevsky passage, 1, b. 25, Yaroslavl, 152280, Russia; manaeva002@gmail.com

Received: 13.11.2024 **Accepted:** 05.12.2024 **Published online:** 23.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.025

Современные возможности психофармакологии, медицинского и психологического сопровождения, реабилитации лиц с психическими расстройствами достигают того уровня, при котором возникает стремление к высокому качеству жизни, включающему такие аспекты, как сохранение трудоспособности, возможность полноценного самостоятельного функционирования, выстраивания личных и внутрисемейных отношений, и, безусловно, актуальным становится вопрос деторождения.

В последние годы все больше пациентов с различными психическими расстройствами обращаются к психиатру за консультацией, планируя зачатие ребенка, желая узнать существующие риски для них самих и для их будущих детей и возможности их снижения.

В данной статье обсуждению подлежат вопросы консультирования психиатром пациентов, имеющих сохраненные критические способности, в том числе критически относящихся к имеющемуся у них психическому расстройству.

Общеизвестно, что большая часть психических расстройств имеет наследственную составляющую в своей этиологии. Несмотря на то, что значительное число специалистов в области психического здоровья считают, что психические расстройства имеют генетическую природу, большинство пациентов сообщают, что психиатры никогда не обсуждали с ними этические проблемы психиатрической генетики. Это контрастирует с данными о том, что в семьях большого числа пациентов возникали

вопросы, связанные с генетикой психических расстройств, и что почти половина пациентов беспокоилась о передаче психического расстройства своему потомству [1]. Консультация пациентов по вопросам психиатрической генетики должна быть направлена на доступное информирование о генетическом риске психических расстройств, на донесение тезисов о их многофакторной полигенной природе, устранение заблуждений касательно причин их возникновения [2]. Одни и те же вариации числа копий генов могут быть при разных психических расстройствах, т.е. вариации числа копий генов предрасполагают к целому ряду нервно-психических расстройств [3]. Множественные однонуклеотидные полиморфизмы также больше подчеркивают склонность к нервно-психическим заболеваниям, нежели являются маркером конкретного заболевания [4]. Фенотипические последствия однонуклеотидных полиморфизмов зависят от генетического фона индивидуума. Так как психические заболевания многофакторны, полигенны, нельзя говорить о высоком риске психических расстройств у пациента, исходя лишь из данных генетического тестирования. При общении с пациентами и их семьями стоит подчеркивать данное обстоятельство и обозначать неполноту генетических знаний на сегодняшний день, а также давать понять пациентам то, что нельзя экстраполировать количественные данные риска развития психических расстройств, полученных в эпидемиологических исследованиях, на персональный риск развития психопатологии у пациента, его родственников и планируемых детей [5]. Ведь по отдельности наиболее распространенные генетические варианты имеют слишком маленький размер эффекта для развития психических расстройств [6].

В программном документе Европейской психиатрической ассоциации об этических аспектах общения с пациентами и их семьями (Carpiniello B, Wasserman D, 2020) постулируются следующие ключевые правила для психиатров при генетическом консультировании.

- Проявляйте особую осторожность в общении с пациентами и семьями по вопросам генетического риска, предоставляя обновленную информацию о текущем состоянии дел в этой области.
- Дайте понять, что современные генетические знания все еще неполны, так как являются развивающимся научным направлением и будущие результаты могут изменить наши существующие представления.
- Помните, что раскрытие результатов может вызвать негативные и разрушительные эффекты не только у пациентов, но и других членов семьи.
- Обсудите с пациентом возможность обмена генетической информацией с членами семьи и получите явное согласие на раскрытие данной информации.
- Консультанты должны учитывать этические последствия раскрытия генетической информации и сложность психологических последствий и быть готовыми предложить психотерапевтическую поддержку в рамках процесса консультирования.
- Генетическое консультирование по вопросам планирования семьи и абортов должно включать всю информацию, необходимую для оказания помощи пациентам в принятии решения; в этих случаях психиатры должны с особым уважением относиться к ценностям и решениям пациентов [7].

Кроме генетической предрасположенности, в развитии психических расстройств определенно играют свою роль факторы, связанные с неблагоприятным воздействием среды, что обязательно должно учитываться и обсуждаться при консультировании пациентов по вопросам планирования деторождения, так как некоторые из этих рисков являются модифицируемыми. Стоит иметь в виду эпигенетические механизмы, подразумевающие, что те или иные гены под влиянием внешних причин могут проявляться, а могут подавляться в процессе онтогенеза, то есть проявятся или нет предполагаемые переданные по наследству генетические нарушения у потомства, зависит от множества факторов. Важную роль играют условия жизни, проблемы экологии, низкое качество питания, гиподинамия, стресс, дисгармоничное воспитание. Таким образом, имеет значение социальный статус и психологический микроклимат семьи, который может быть уязвим при наличии психического расстройства у одного или обоих родителей, возможность финансовой и иной поддержки со стороны родственников и другого окружения.

Увеличение вероятности развития психического расстройства может быть обусловлено и медико-биологическими влияниями, действием повреждающих факторов на гаметы, эмбрион, плод. Например, употребление будущими родителями алкоголя, каннабиноидов и других психоактивных веществ, курение будут значительно повышать риск возникновения у потомства психопатологии. Необходимо говорить с пациентами об однозначном исключении этих пагубных влияний. Однако повреждающими агентами могут являться и лекарственные средства. Гораздо более сложным для врача является принятие решения о прекращении приема психотропных препаратов женщиной при планировании беременности с целью предотвращения риска для здоровья плода или новорожденного (опасность формирования врожденных пороков развития, пре- и неонатальных осложнений и т.д.).

Проникая через плаценту, психотропные препараты могут оказать неблагоприятное воздействие на плод. Постоянный прием препаратов беременной может привести к лекарственной зависимости плода и в конечном счете к синдрому отмены у новорожденного [8].

Выделяют три класса тератогенности психотропных препаратов: класс А — тератогенность у животных отсутствует, нет исследований риска тератогенности у людей либо тератогенность у животных установлена, но отсутствует у людей; класс Б — тератогенность у животных установлена, нет исследований риска тератогенности у людей либо нет исследований риска тератогенности как у животных, так и у людей; класс В — тератогенность доказана, но преимущества, связанные с назначением препаратов, иногда превышают риск (например, в ситуации угрозы для жизни) [8].

Очевидно, что среди психотропных препаратов нет тех, прием которых в период зачатия и беременности не повышал бы потенциальные пренатальные риски для плода, учитывая это, отмена принимаемых препаратов была бы желательна. Однако при выборе такой альтернативы (пропорция пользы для матери и потенциального риска для ребенка) необходимо учитывать и ряд других обстоятельств, в том числе влияние психического состояния матери на качество ее жизни, возможность выносить беременность и в дальнейшем осуществлять уход за новорожденным, а также и возможность негативного

влияния тяжелого психического состояния матери в период беременности непосредственно на развитие плода. Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае после тщательного соотношения польза/риск фармакотерапии и ее отсутствия. При выборе терапевтической тактики в период беременности у женщин, страдающих хроническими психическими расстройствами, с устойчивой ремиссией рекомендовано учитывать, в частности, частоту предшествующих эпизодов, возраст, семейную ситуацию, возможность обеспечения ухода за новорожденным в случае рецидива у матери [9].

Еще один аспект, требующий обсуждения и принятия взвешенного решения, это прием психотропных препаратов будущим отцом. Многие психотропные препараты имеют нежелательные влияния на сексуальную функцию, сперматогенез и качество эякулята. Например, комитет по безопасности Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в январе 2024 г. рекомендовал меры предосторожности в отношении потенциального риска нарушений нервного развития у детей, рожденных от мужчин, принимавших вальпроат. В Великобритании агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (MHRA) ввело более строгие меры предосторожности, предупреждая против назначения вальпроата лицам младше 55 лет [10]. Среди мужчин репродуктивного возраста распространен прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Существуют исследования, указывающие на снижение параметров спермограммы у мужчин, принимающих СИОЗС: увеличение числа одноцепочечных и двуцепочечных разрывов молекулы ДНК. Также отмечается падение концентрации и подвижности сперматозоидов [11]. Другие антидепрессанты, регулирующие уровень серотонина, норадреналина и/или дофамина в синапсах, могут оказывать токсическое воздействие, аналогичное СИОЗС, но большинство из них не были изучены на данный предмет. Большинство антипсихотических препаратов способствует повышению уровня пролактина, снижению уровня тестостерона и вызывает побочные эффекты, связанные с половой функцией [12]. В отношении некоторых препаратов вопрос влияния их приема на качество спермы достаточно не исследован. Будущему отцу, во избежание повышения факторов риска для плода, желательно отказаться от приема препаратов на срок около трех месяцев до планируемого зачатия, поскольку за этот период показатели эякулята практически возвращаются к исходным значениям. В исследованиях С. Tanrikut улучшение качества спермы наблюдалось через 1–2 месяца после отмены препаратов [13]. Однако при принятии такого решения нужно учитывать, что во многих случаях повышается риск ухудшения психического состояния мужчины, обострения симптоматики при хроническом психическом расстройстве, что безусловно негативно повлияет на его здоровье и качество жизни, может повлечь за собой более или менее значимое изменение социального статуса, повлиять на трудоспособность, вызвать финансовые проблемы и в целом ухудшить психологический климат в семье.

При обращении за консультацией одного из супругов сложным с этической точки зрения является вопрос информирования партнера. Законодательно закреплено право пациентов на конфиденциальность данных, касающихся их здоровья вообще и психического здоровья в частности. Однако в случае планирования

деторождения существует следующее мнение: до членов семьи пациента должна доноситься информация о генетических и других (например, связанных с приемом психотропных препаратов) рисках, при вероятности развития заболевания у родственников, а также при вероятности обремененности родственников в связи с уходом за членом семьи с риском развития психического заболевания [14], но стоит учитывать то, что внутри семьи данная информация может провоцировать конфликты, что в свою очередь является эпигенетическим риском.

Общепризнано право пациента на получение личной информации о его диагнозе [15]. В то же время пациенты имеют право не знать о своем диагнозе, если они этого не желают.

«Право не знать» должно быть применено с этической точки зрения к расстройствам, связанным со стигматизацией [16]. Однако при обращении пациента/пациентки за консультацией по поводу планирования зачатия ребенка возникает необходимость более четко обозначать имеющиеся у него/нее проблемы с психическим здоровьем и предположительный прогноз его дальнейшего развития. Если пациент готов к обсуждению всех этих вопросов специалист должен грамотно подойти к их раскрытию. Необходимо оценить, достаточно ли он в остром состоянии, не испытывает ли в данный момент серьезных переживаний. Важно принимать во внимание культурный аспект, который также играет немаловажную роль. Специалист должен выяснить, как хорошо пациент ознакомлен с природой психических расстройств, их детерминантами, вкладом генетики в заболевание [17], исходя из полученных данных предоставлять информацию и проводить обсуждения, чутко реагировать на эмоции пациентов в связи с новостями, которые они получают, реагировать на индивидуальные потребности, предоставляя дополнительные возможности для обсуждения проблемы и связанных с ней вопросов [18].

Приведем несколько клинических наблюдений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Наблюдение 1

Мужчина, 36 лет. Диагноз: биполярное аффективное расстройство II типа, состояние медикаментозной ремиссии.

Образование высшее. Работает программистом, имеет хороший денежный доход, но ежегодно меняет места работы.

Не курит, алкоголь не употребляет.

Женат 10 лет, в браке воспитывает дочь 9 лет. Отношения в семье в настоящее время стабильные, доверительные.

Имеется наследственная отягощенность по психопатологии, рекуррентное депрессивное расстройство у сестры.

Пациент находится под наблюдением психиатра в течение пяти лет (с 31 года), ежегодно отмечаются эпизоды умеренной депрессии, преимущественно в осенне-зимнее время, продолжительность около месяца, дважды зафиксирована инверсия фазы, гипоманиакальные эпизоды продолжительностью около двух недель. В течение последнего года состояние медикаментозной ремиссии, две недели назад лечение отменил самостоятельно в связи с планированием зачатия второго ребенка.

Жена хронических психических расстройств не имеет, обращалась ранее к психотерапевту по поводу тревожно-депрессивного состояния, связанного с расстройством адаптации, в настоящее время жалоб не

имеет, психотропных препаратов не принимает. Работает на государственной службе, имеет стабильный заработок. Супруга осведомлена об имеющемся психическом расстройстве мужа и проводимом ему лечении.

Дочь 9 лет обучается в 3 классе средней общеобразовательной школы, проблем с психическим здоровьем в дошкольном возрасте не имела, за период обучения в 1–2 классе школы потребовалось психологическое сопровождение в связи с эмоциональными и поведенческими расстройствами, в том числе имелись проблемы взаимодействия с отцом, частично обусловленные его нестабильным психическим состоянием.

Обратились за консультацией с целью обсуждения репродуктивных планов. Пациента и его супругу интересовали вопросы вероятности передачи по наследству психического расстройства отца, а также польза и риски отмены проводимого ему поддерживающего лечения.

В ходе беседы с пациентом и его супругой лечащим врачом были обозначены существующие генетические факторы риска, учитывая, что БАР относится к эндогенным психическим расстройствам и имеет место наследственная отягощенность у самого пациента, однако сделан акцент на невозможность однозначного прогнозирования рисков для конкретного ребенка, разъяснена многофакторная полигенная природа психических расстройств и значение эпигенетических факторов. Принимая решение о рождении второго ребенка в данной семье, необходимо иметь в виду и неопределенный прогноз в отношении дальнейшего развития психического расстройства у отца, возможное возникновение связанных с этим трудностей с воспитанием ребенка, учитывая уже возникавшие у старшей дочери психологические проблемы. Возможно также возникновение финансово-экономических сложностей, в связи с нестабильным трудовым потенциалом пациента. Основной обсуждаемый на консультации вопрос касался модифицируемых факторов риска, касающихся приема психотропных препаратов отцом. Учитывая, что до момента консультации пациент самостоятельно прекратил поддерживающую терапию, было принято совместное решение не возобновлять прием препаратов в течение трех месяцев. Лечащим врачом даны разъяснения о высокой вероятности ухудшения психического состояния пациента, спланирован план наблюдения с увеличением кратности визитов. Состояние пациента дестабилизировалось через месяц, возникла необходимость возобновить психофармакотерапию. Окончательное решение по поводу зачатия ребенка семья решает самостоятельно, с учетом всех имеющихся рисков и множества личных мотиваций (культурных, социальных и т.д.).

Наблюдение 2

Пациентка, 28 лет. Диагноз: рекуррентное депрессивное расстройство.

Образование высшее. Работает в качестве самозанятой репетитором по математике.

Не курит. Алкоголь не употребляет.

Замужем три года, детей нет. Отношения с мужем доброжелательные, но нет достаточного доверия.

Наследственность психопатологически не отягощена.

Наблюдается психиатром в течение четырех лет, имело место два депрессивных эпизода с выраженным тревожным компонентом, потребовавшие наблюдения в условиях дневного стационара психиатрической клиники. В течение года состояние стабильное, ремиссия хорошего качества, получает поддерживающее лечение.

Обратилась на консультацию в связи с планированием беременности. Наблюдается гинекологом и эндокринологом по поводу микроаденомы гипофиза, гиперпролактинемии. Проводится гормональная терапия, в том числе направленная на подготовку к беременности.

О муже известно, что он имеет высшее образование, стабильно трудоустроен. Семья материально обеспечена.

Пациентка категорически отказывается сообщать мужу о наличии у нее проблем с психическим здоровьем и о том, что она принимает психотропные препараты, полагая, что он не сможет понять ее проблем и возникнут внутрисемейные конфликты. С этической точки зрения сложным и дискутабельным в данной ситуации является вопрос о необходимости и возможности информирования лечащим врачом отца будущего ребенка обо всех имеющихся рисках, обозначенных в данной статье. Репродуктивные планы пациенткой четко обозначены, проводится подготовка к беременности под наблюдением гинеколога, единственный актуальный для нее вопрос, направленный психиатру, касался оценки пользы/риска отмены/продолжения психофармакотерапии. Несмотря на предполагаемый высокий риск рецидива депрессии, принимая во внимание все обстоятельства, принято совместное решение о постепенной отмене препаратов и увеличении кратности визитов к лечащему врачу-психиатру. Беременность наступила через два месяца. Ремиссия сохранялась до 22 недели гестации. В дальнейшем — разворачивание тревожно-депрессивной симптоматики. Учитывая соотношение пользы для матери и риска для плода назначено лечение антидепрессантом СИОЗС, не противопоказанным к применению в период беременности. Постепенно достигнута медикаментозная ремиссия. Вопрос пролонгации психофармакотерапии поднимался неоднократно в ходе дальнейшего ведения пациентки, принималось совместное решение о продолжении приема антидепрессанта, информировании об этом акушера-гинеколога, обеспечено дополнительное психологическое сопровождение. Роды и послеродовый период протекали без осложнений со стороны матери и новорожденного. Далее возникла необходимость решить дилемму с продолжением/отменой поддерживающего лечения в лактационный период. Пациенткой принято решение об искусственном вскармливании новорожденного. При катамнестическом наблюдении в течение двух лет пациентка находится в медикаментозной ремиссии, успешно справляется с уходом за ребенком и его воспитанием.

Выводы

Несмотря на этическую сложность, лечащим врачам-психиатрам необходимо обсуждать с пациентами их репродуктивные планы. Данные фундаментальной науки должны разумно транслироваться в доступные для понимания тезисы о генетике психических расстройств. Совместное и взвешенное решение с учетом всех возможных рисков и пользы необходимо принимать по вопросу пролонгации/отмены психофармакотерапии будущим матери или отцу. Во время консультирования пациентов с психическими расстройствами, планирующих деторождение, от врача требуются деликатность подхода и корректность формулировок с учетом индивидуальных особенностей личности пациента, его психического состояния, внутрисемейных взаимоотношений, готовности к обсуждению тех или иных вопросов в текущий момент.

Литература

- Martorell L, Sanfeliu A, Blázquez A, Lojo E, Cortés MJ, de Pablo J, Vilella E. Genetics and genetic counseling in psychiatry: Results from an opinion survey of professionals and users. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug; 7(8): e830. DOI: 10.1002/mggg.3.830. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31254460; PMCID: PMC6687663.
- Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* Date cited Nov 2003. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no11/03-0143.htm> (accessed: 24.10.2024)
- Gudmundsson OO. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translation Psychiatric* 9(1). DOI:10.1038/s41398-019-0599-y.
- Bosia M, Pignoni A, Cavallaro R. Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: translating animal models to clinical research and back. *Expert Opin. Drug Disc.* 2015; 10 (2):125–139. DOI: 10.1517/17460441.2015.976552.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003; 123: 48–58.
- Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Fallkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience.* February 2014. DOI: 10.3389/fnins.2014.00019
- Carpiniello B, Wasserman. European Psychiatric Association policy paper on ethical aspects in communication with patients and their families. *European Psychiatry.* 2020; 63(1): e36, 1–7 DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.33.
- Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство. 2007; 256 с. ISBN: 5-89481-103-1.
- Незнанова Н. Г., Мазо Г. Э. Тактика врача-психиатра: практическое руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2022; 232 с. ISBN: 978-5-9704-6570-7.
- Garey JD, Damkier P, Scialli AR, et al. Paternal Valproate Treatment and Risk of Childhood Neurodevelopmental Disorders: Precautionary Regulatory Measures Are Insufficiently Substantiated. *Birth Defects Res.* Aug 2024; 116(8): e2392. DOI: 10.1002/bdr2.2392.
- Safarnejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol.* 2008; 180(5): 2124–2128.
- Дробнис Э. З., Нангиа А. К. Психотропные препараты и мужская репродукция. 2017; 1034: 63–101.
- Tanrekut C, Schlegel P. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *J Urol.* 2007; 69(1): 185–187.
- Doukas DJ, Berg JW. The Family Covenant and Genetic Testing. *American Journal of Bioethics.* 2001; 1(3): 2–10.
- Milton AC, Mullan BA. Communication of a mental health diagnosis: a systematic synthesis and narrative review. *Journal of Mental Health.* 2014; 23(5): 261–270. DOI:10.3109/09638237.2014.951474.
- Bortolotti L, Widdows H. The right not to know: the case of psychiatric disorders. *J Med Ethics.* 2011; 37: 673–6.
- Milton AC, Mullan BA, Hunt C. Information giving challenges and support strategies at the time of a mental health diagnosis: qualitative views from Australian health professionals. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016; 51: 735–46.
- Milton AC, Mullan B. Views and experience of communication when receiving a serious mental health diagnosis: satisfaction levels, communication preferences and acceptability of the SPIKES protocol. *J Ment Health.* 2017; 26: 395–404.

References

- Martorell L, Sanfeliu A, Blázquez A, Lojo E, Cortés MJ, de Pablo J, Vilella E. Genetics and genetic counseling in psychiatry: Results from an opinion survey of professionals and users. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug; 7(8): e830. DOI: 10.1002/mggg.3.830. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31254460; PMCID: PMC6687663.
- Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* Date cited Nov 2003. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no11/03-0143.htm> (accessed: 24.10.2024)
- Gudmundsson OO. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translation Psychiatric* 9(1). DOI:10.1038/s41398-019-0599-y.
- Bosia M, Pignoni A, Cavallaro R. Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: translating animal models to clinical research and back. *Expert Opin. Drug Disc.* 2015; 10 (2): 125–139. DOI: 10.1517/17460441.2015.976552.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003; 123: 48–58.
- Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Fallkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience.* February 2014. DOI: 10.3389/fnins.2014.00019
- Carpiniello B, Wasserman. European Psychiatric Association policy paper on ethical aspects in communication with patients and their families. *European Psychiatry.* 2020; 63(1): e36, 1–7. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.33
- Smulevich AB. Депрессии в обшчечей медицине: Рукoвoдствo дlya вpачей. Медицинское информационное агентство, 2007; 256 с. ISBN: 5-89481-103-1. Russian.
- Neznanova NG, Mazo GE. Тактика врача-психиатра: практическое руководство. GEOTAR-Media. 2022; 232 с. ISBN: 978-5-9704-6570-7. Russian.
- Garey JD, Damkier P, Scialli AR, et al. Paternal Valproate Treatment and Risk of Childhood Neurodevelopmental Disorders: Precautionary Regulatory Measures Are Insufficiently Substantiated. *Birth Defects Res.* Aug 2024; 116(8): e2392. DOI: 10.1002/bdr2.2392.
- Safarnejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol.* 2008; 180(5): 2124–2128.
- Drobnis EZ, Nangia AK. Психотропные препараты и мужская репродукция. 2017; 1034: 63–101. Russian.
- Tanrekut C, Schlegel P. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *J Urol.* 2007; 69(1): 185–187.
- Doukas DJ, Berg JW. The Family Covenant and Genetic Testing. *American Journal of Bioethics.* 2001; 1(3): 2–10.
- Milton AC, Mullan BA. Communication of a mental health diagnosis: a systematic synthesis and narrative review. *Journal of Mental Health.* 2014; 23(5): 261–270. DOI:10.3109/09638237.2014.951474.
- Bortolotti L, Widdows H. The right not to know: the case of psychiatric disorders. *J Med Ethics.* 2011; 37: 673–6.
- Milton AC, Mullan BA, Hunt C. Information giving challenges and support strategies at the time of a mental health diagnosis: qualitative views from Australian health professionals. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016; 51: 735–46.
- Milton AC, Mullan B. Views and experience of communication when receiving a serious mental health diagnosis: satisfaction levels, communication preferences and acceptability of the SPIKES protocol. *J Ment Health.* 2017; 26: 395–404.

ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО АМИДА 3-ИМИДАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННОЙ-4,5-ДИГИДРОИЗОКСАЗОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ — ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНАЗА-АКТИВИРОВАННОГО РЕЦЕПТОРА II ТИПА

В. Н. Федоров^{1,2}, М. К. Корсаков¹, А. А. Шетнев^{1,2}, О. В. Гречищева^{1,2}, В. П. Вдовиченко³, Н. Н. Вольхин^{1,2}✉, Н. А. Смирнов², А. А. Хохлова⁴, А. В. Аршинов³

¹ Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

³ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия

Лечение ревматоидного артрита является сложным и длительным процессом, не всегда приводящим к значимым результатам как в следствие недостаточной эффективности препаратов, так и их лекарственной токсичности для человека. Это диктует поиск новых фармакологических мишеней воздействия на патологический процесс, одной из которых является блокада активности протеиназа-активированных рецепторов 2 типа (proteinase-activated receptors, II) — PAR2-рецепторов. В течение 2016–2019 гг. был осуществлен синтез низкомолекулярных антагонистов PAR2-рецепторов, относящихся к производным 4,5-дигидроизооксазол-5-карбоксамида, а в 2023 г. была доказана их противовоспалительная эффективность на модели формалинового отека. Наиболее эффективное соединение с лабораторным шифром R004 было испытано на модели аутоиммунного воспаления у крыс, вызванного пристаном. Применение соединения R004 в терапии хронического воспаления у крыс препятствовало значимому развитию отека стоп и поражению мелких суставов, предупреждало специфические изменения формулы белой крови, а по данным биохимического исследования крови приводило к нормализации функций печени и почек и энергетического обмена организма. Соединение R004 оказалось более эффективно и безопасно, чем препараты сравнения диклофенак натрия и дексаметазон.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, PAR2-рецепторы, пристан, аутоиммунное воспаление, производное 4,5-дигидроизооксазол-5-карбоксамида

Соблюдение этических стандартов: исследование выполнено с соблюдением всех этических стандартов, рекомендованных в Российской Федерации. В качестве тест-системы были выбраны крысы, как минимально удовлетворяющие по своим характеристикам животные для возможности проведения эксперимента: достаточный размер лап для удобства измерений и возможность забора необходимого для исследования объема крови. Животные содержались в клетках достаточной площади и с своевременной сменой подстилки (2 раза в неделю). Животным обеспечен свободный доступ к воде и пище, 12-часовой цикл смены освещения, оптимальные температура и влажность, наблюдение лицензированного ветеринара. Хотя протокол исследования не позволял применения обезболивающих препаратов, способных исказить результаты экспериментов, все процедуры проводились квалифицированным и опытным персоналом, что обеспечило минимизацию стресса и болезненных ощущений. Настоящему исследованию на животных предшествовали исследования препарата *in vitro*. Проведена оценка мощности используемых статистических тестов, что позволило сформировать оптимальные по размеру выборки. Исследование на животных одобрено независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол от 14.09.2023 № 6.

Финансирование: данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) «Разработка лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний».

Вклад авторов: В. Н. Федоров — разработка идеи, анализ и компоновка собранного материала; М. К. Корсаков — написание текста; А. А. Шетнев — общая идея и планирование статьи, синтез исследуемого соединения; О. В. Гречищева — проведение эксперимента; В. П. Вдовиченко — сбор и первичный анализ материала, работа с литературой; Н. Н. Вольхин — проведение эксперимента; Н. А. Смирнов — первичный анализ собранного материала; А. А. Хохлова — сбор первичного материала, оформление списка литературы; А. В. Аршинов — редактирование текста.

Благодарности: работа выполнена в содружестве с научным отделом Института фармации Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль.

✉ **Для корреспонденции:** Никита Николаевич Вольхин
ул. Технопарковая, д. 11/2, г. Ярославль, 150030, Россия; nvolkhin@ysmu.ru

Статья поступила: 29.10.2024 **Статья принята к печати:** 15.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.022

ANTIRHEUMATIC ACTIVITY OF 3-IMIDAZOLE-SUBSTITUTED-4,5-DIARYLOISOXAZOL-3-CARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVE, A PROTEINASE INHIBITOR-ACTIVATED TYPE II RECEPTOR

Fedorov VN^{1,2}, Korsakov MK¹, Shetnev AA^{1,2}, Grechisheva OV^{1,2}, Vdovichenko VP³, Volkhin NN^{1,2}✉, Smirnov NA², Khokhlova AA⁴, Arshinov AV³

¹ Yaroslavl State Pedagogical University named after KD Ushinsky, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Treatment of rheumatoid arthritis is a complex and time-consuming process that does not always lead to significant results both due to poor effectiveness of drugs and drug toxicity. It means we need to search for new pharmacological targets to influence the pathological process, one of which is inhibition of proteinase-activated receptors 2 (PAR2 receptors) activity. In 2016–2019, synthesis of low-molecular-weight antagonists of PAR2 receptors belonging to 4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide derivatives was carried out, and in 2023 their anti-inflammatory efficacy was examined using the formaldehyde edema model. The most effective laboratory R004 compound was tested on a model of autoimmune pristane-induced inflammation in rats. During treatment of chronic inflammation in rats, R004 inhibited significant development of edema of feet, damage to small joints, and specific changes in the formula of white blood, and according to biochemical blood test led to normalization of liver and kidney functions and energy metabolism. R004 turned out to be more effective and safer than the comparator drugs such as diclofenac sodium and dexamethasone.

Keywords: rheumatoid arthritis, PAR2-receptors, pristane, autoimmune inflammation, 4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide amide derivative

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with all ethical standards recommended in the Russian Federation. Rats were selected as a test system, as animals with a minimum set of characteristics that make it possible to conduct an experiment: a sufficient size of paws for convenient measurements and possibility of taking the volume of blood necessary for the study. The animals were kept in cages of sufficient area and with timely bedding change (2 times a week). Animals are provided with free access to water and food, a 12-hour lighting cycle, optimal temperature and humidity, and supervision by a licensed veterinarian. Although the research protocol did not allow to use painkillers that could distort the results of experiments, all procedures were carried out by qualified and experienced personnel, which ensured minimization of stress and pain. The animal study was preceded by *in vitro* studies of the drug. The power of the statistical tests used was evaluated, which made it possible to form samples of an optimal size. The animal study was approved by the Independent Ethical Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 6 dated 09/14/2023.

Funding: this study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) "Development of a drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases".

Author contribution: Fedorov VN — idea development, analysis and layout of the collected material; Korsakov MK — writing the text; Shetnev AA — a general idea and planning of the article, synthesis of the compound under study; Grechishcheva OV — conducting an experiment; Vdovichenko VP — collection and primary analysis of material, working with literature; Volkhin NN — conducting an experiment; Smirnov NA — primary analysis of the collected material; Khokhlova AA — collection of primary material, design of the list of references; Arshinov AV — text editing.

Acknowledgement: the work was carried out in collaboration with the Scientific Department of the Institute of Pharmacy of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nikita N Volkhin
Technopark str., 11/2, Yaroslavl, 150030, Russia; nnvolkhin@ysmu.ru

Received: 29.10.2024 **Accepted:** 15.11.2024 **Published online:** 13.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.022

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое на сегодняшний день иммуновоспалительное заболевание с многофакторной этиологией, от которого страдает до 1,0% населения Земли [1], его распространенность увеличивается с возрастом. По данным официальной статистики, в 2017 г. в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с РА [2]. Его прогрессирование приводит к деформации суставов, разрушению хрящевой и костной ткани и последующей инвалидизации.

В настоящее время в лечении РА доминирует стратегия «лечение до достижения цели» («*treat to target*», T2T) [2, 3]. Она не рекомендует какие-то конкретные препараты, а дает лишь общие рекомендации по проведению лечения. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии заболевания [2]. Для этого используются несколько классов лекарственных средств: базисные противовоспалительные препараты (БПВП), представляющие собой обширную группу синтетических и биологических препаратов, которые объединяет их способность влиять на патогенетические механизмы РА; глюкокортикоиды, которые рекомендуется применять в комбинации с БПВП, а для снятия острых и хронических болей используются нестероидные противовоспалительные препараты [4].

Лечение ревматоидного артрита является длительным процессом, а лекарственные средства, используемые для его лечения, далеко небезопасны и не всегда обладают значимой эффективностью. В среднем 20–50% пациентов вынуждены прекращать терапию вследствие отсутствия эффективности либо непереносимости назначенных медикаментов [5]. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых фармакологических мишеней, при воздействии на которые повышалась бы эффективность и снижалась токсичность применяемых лекарств.

Одной из перспективных терапевтических мишеней являются протеиназа-активированные рецепторы

(proteinase-activated receptors, PARs). Они относятся к классу связанных с G-белком рецепторов. Определяющей особенностью этих рецепторов является их необратимая активация протеазами. Обнаруженные в 1990-х гг. четыре формы PARs (PAR1, PAR2, PAR3 и PAR4) экспрессируются на мембране клеток практически всех органов и систем и регулируют многочисленные физиологические функции, в том числе сокращение гладкомышечных клеток, чувствительность к боли, высвобождение липидных медиаторов, цитокинов, нейропептидов. Активация PAR2 связана с клиническими проявлениями в виде воспаления, отека, боли. Они экспрессируются в иммунных клетках как врожденной, так и адаптивной иммунной системы и играют немаловажную роль в развитии широкого круга заболеваний [6]. Их активация способствует возникновению воспаления, фиброза и разрастанию соединительной ткани. Эксперименты продемонстрировали, что ингибирование активности PAR2 препятствует развитию патогенеза РА и положительно модифицирует течение заболевания [6]. Поиск лекарственных средств, ингибирующих PAR2, идет по следующим направлениям: косвенная блокада активности PAR2; создание моноклональных антител; поиск ингибиторов PAR2 среди пептидных соединений; синтез низкомолекулярных веществ-ингибиторов. Последнее направление считается наиболее перспективным [7].

В течение 2016–2019 гг. был осуществлен синтез низкомолекулярных антагонистов PAR-2, относящихся к производным 4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамидов. Работа проводилась на основании предварительного математического прогнозирования фармакологически значимых свойств большого ряда многоядерных производных имидазола, изоксазола и оксазола с широким структурным разнообразием. Антагонистическая активность соединений по отношению к PAR-2 оценивалась *in vitro* на клеточной линии CHO с высокой экспрессией человеческого PAR-2 [8]. Пять наиболее активных антагонистов PAR-2 — производных

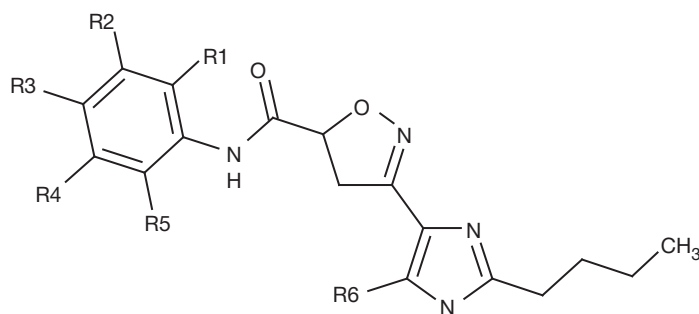


Рис. Общая формула синтезированных производных 4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамиды

4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамиды, структура которых представлена на рисунке, в различных дозировках были исследованы *in vivo* на модели формалинового отека. Это позволило выбрать наиболее активное соединение для его тестирования на модели хронического аутоиммунного воспаления [9].

Цель исследования: определить потенциальную терапевтическую эффективность перспективного соединения из ряда производных амидов 3-имидазол-замещенной-4,5-дигидроизоксазолкарбоновой кислоты на модели аутоиммунного воспаления у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хронический воспалительный процесс воспроизводился при помощи однократного подкожного введения пристана в основание хвоста крысы в объеме 0,1 мл [10], после чего у белых крыс развиваются патологические изменения, характерные для ранних стадий развития РА: имеет место хроническое рецидивирующее течение процесса, характерные гистологические признаки поражения суставов, а также развитие специфических серологических иммунных аномалий [10].

В эксперименте было использовано 50 белых беспородных крыс массой тела 180–220 г, содержащихся при температуре 22 ± 2 °С, влажности $55 \pm 5\%$, в 12/12 часовом световом цикле, с неограниченным доступом к пище и воде. Все животные были подразделены на 5 групп по 10 крыс в каждой: первая группа — интактные животные; вторая группа — контрольная (крысам вводили пристан и физиологический раствор); крысам третьей группы вводили пристан + диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг [11]; крысам четвертой группы вводили пристан + дексаметазон 1 мг/кг [10]; животным пятой группы вводили пристан + соединение R004 10 мг/кг. Продолжительность эксперимента была 28 суток; препараты вводились ежедневно: дексаметазон подкожно, физ. раствор, диклофенак натрия и R004 внутривенно. Динамическое обследование животных проводилось 5 раз: исходно и на 7, 14, 21 и 28 суток эксперимента. Изучались следующие параметры: объем пораженной стопы при помощи цифрового безводного плетизмометра PH1901 (Россия), ширина межсуставных щелей при помощи цифрового рентгена нижних конечностей (только на 28 сутки) [12], ректальная температура, общий анализ крови, биохимические показатели (общий белок, альбумины, глобулины, глюкоза, триглицериды, общий холестерин, АлАТ, АсАТ, общий билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины) крови.

Результаты подвергались статистической обработке при помощи программы Biostat. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6–10.

Для межгрупповых сравнений использовался критерий *t* Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из исследуемых показателей наиболее специфично отражают процесс воспаления у крыс динамика ректальной температуры и объема лапы животных, а также ширина межсуставной щели их стоп.

В интактной группе на протяжении всего эксперимента имели место недостоверное изменение объема стоп (табл. 1). При введении белым крысам пристана на 14 сутки имело место достоверное повышение объема правой стопы от исходного уровня на 5,5% и среднее значение обеих стоп на 3,8%. На 21 сутки эксперимента достоверно повышался по отношению к исходному уровню объем обеих стоп: правой — на 7,6%, левой — на 3,1%; на 28 сутки объем правой стопы и обеих стоп оставались достоверно повышенными на 5,2% и на 2,7% соответственно. По отношению к здоровым животным у крыс на 14–28 дни пристанового воспаления объем стоп был достоверно увеличен на 6,5–11,2%.

При лечении крыс диклофенаком натрия достоверное повышение объема стоп (правой и среднее значение) по отношению к исходному уровню имело место только на 21 день опыта на 5,6% и 4,7%. На 28 сутки объем стоп крыс по отношению к исходному состоянию нормализовался, однако правая стопа стала достоверно объемней (+12%), чем у интактных животных. При лечении крыс дексаметазоном у них наблюдалось не повышение объема стоп, а, наоборот, начиная с 7 дня эксперимента и его до конца имело место достоверное снижение объема стоп по отношению к исходному уровню на 9,4–13,4% и по отношению к контрольной группе на 9,3–16,6%. При введении животным R004 достоверного нарастания объема стопы не наблюдалось и, более того, объем лап леченных крыс был достоверно ниже на 7,5–18,7%, чем в контроле и, одновременно, не отличался от таковых в интактной группе (табл. 2).

Эксперимент показал, что при введении животным пристана у них развивается хроническое воспаление, которое сопровождается отеком лап. Диклофенак натрия уменьшал (но полностью не предупреждал) выраженность воспалительного процесса; его лечебный эффект был более выражен в первые три недели развивающегося процесса, а затем несколько снизился (на фоне его введения имело

Таблица 1. Динамика объема лап у крыс с пристановым воспалением

Сроки	Лапы	Интактные	Контроль	Диклофенак натрия	Дексаметазон	R004
Исходное	Правая	193,6±9,9	194,3±8,3	203,2±13,0	196,7±7,9	188,0±8,1
	Левая	196,5±9,7	198,6±9,9	201,7±9,2	201,0±5,9	194,8±7,9
	Среднее значение	195,1±5,9	197,4±6,7	202,4±7,7	198,8±4,9	191,4±5,8
7 сутки	Правая	194,1±8,7	202,0±7,2	196,4±11,9	174,3±5,9*/***	185,0±9,1
	Левая	196,0±8,0	203,1±5,8	207,0±11,5	186,7±5,4***	189,8±6,1
	Среднее значение	195,0±5,1	202,7±4,6	201,7±9,1	180,5±4,8*/**/*	187,4±5,2***
14 сутки	Правая	184,3±7,0	205,0±4,1*/**	202,8±13,7	170,2±5,2*/***	168,0±6,0***
	Левая	193,3±7,3	204,8±7,5	205,0±14,0	180,2±5,6*/***	178,2±7,7***
	Среднее значение	188,8±4,8	204,9±5,1*/**	203,9±8,1	175,1±4,5*/**/*	173,6±6,0***
21 сутки	Правая	191,3±5,0	209,0±4,6*/**	214,5±9,1*	177,4±5,0*/***	170,0±7,0***
	Левая	195,1±6,6	207,8±5,5*	209,3±11,0	189,4±4,4*/***	182,8±7,7***
	Среднее значение	193,2±4,3	208,5±4,4*/**	211,9±8,0**	183,4±4,2*/***	176,4±6,0***
28 сутки	Правая	186,3±5,5	204,4±4,5*/**	208,6±8,8**	184,5±6,2*/***	175,0±6,0***
	Левая	190,3±5,3	200,6±6,5	203,8±8,8	194,1±5,4	185,2±7,0
	Среднее значение	188,3±4,7	202,7±4,8*/**	206,2±7,2	189,5±4,6***	180,1±5,6***

*) достоверная разница с исходным фоном (в динамике)

**) достоверная разница с интактными

***) достоверная разница с контролем

Таблица 2. Ширина межсуставных щелей стоп у крыс с пристановым воспалением

Группа	Предплюсне-плюсневый	Плюсне-фаланговый	Межфаланговый
Интактные	0,266±0,008	0,283±0,011	0,228±0,018
Контроль	0,236±0,004*	0,251±0,007*	0,204±0,008
R004	0,240±0,004*/***	0,256±0,011	0,226±0,007**/*
Диклофенак	0,213±0,010*/**	0,247±0,006*	0,198±0,014
Дексаметазон	0,223±0,010*	0,230±0,014*	0,202±0,009

*) достоверная разница с интактными

**) достоверная разница с контролем

***) достоверная разница с диклофенаком

****) достоверная разница с дексаметазоном

место достоверное повышение объема правой лапы крысы на 21 день и достоверное повышение ее объема по отношению к интактным животным на 28 день). Дексаметазон полностью блокировал процесс развития воспалительной отека стопы, но, одновременно, достоверно снижал объем лап крыс как по сравнению с исходным состоянием, так и по отношению к интактному контролю на 4 и 14 дни эксперимента. Это может являться свидетельством развития дексаметазоновой миопатии вследствие нарушения синтеза мышечных белков. Лечение крыс R004 было оптимально: у животных не наблюдалось достоверного нарастания отека стоп как при сравнении с исходным состоянием, так и по отношению к здоровым крысам.

Моделирование аутоиммунного воспаления пристаном вызывало поражение ткани суставов белых крыс, одним из проявлений которого было рентгенологическое изменение ширины суставной щели (табл. 2) — она достоверно уменьшалась на 11,1% в предплюсне-плюсневом и на 11,3% плюсне-фаланговом суставах; в межфаланговом суставе ее сужение наблюдалась в виде тенденции (-11,5%). Диклофенак натрия в данном случае не обладал терапевтической активностью: ширина суставной щели плюсне-фаланговом и плюсне-фаланговом суставах изменялась практически в той же степени, как в контроле (-12,7% и -13,2%), а в предплюсне-плюсневом суставе даже наблюдалось ухудшение: ширина межсуставной щели была достоверно меньше не только по отношению к интактным

животным (-20%), но и по отношению к контролю (-9,7%). Дексаметазон также не обладал терапевтической активностью: ширина суставной щели достоверно уменьшалась на 16,4% в предплюсне-плюсневом и на 18,7% плюсне-фаланговом суставах, а в межфаланговом суставе сужение суставной щели наблюдалась в виде тенденции (-11,4%). Введение R004 снижало степень сужения суставной щели: достоверно на 9,8% по отношению к здоровым животным это происходило только в предплюсне-плюсневом суставе. В то же время изменения ширины суставной щели в плюсне-фаланговом суставе не достигли уровня достоверности (-9,5%), а в межфаланговом суставе они отсутствовали. Здесь она была достоверно шире на 10,8% по отношению к контролю и на 11,9% по отношению к группе дексаметазона.

Таким образом, опыт показал, что при развитии пристанового воспаления происходит поражение суставных поверхностей. Применение диклофенака натрия и дексаметазона оказалось безрезультатно; R004 частично препятствовал поражающему действию пристана на суставную ткань.

Измерение ректальной температуры у белых крыс оказалось малоинформативным показателем: ее динамика во всех исследуемых группах фактически не отличалась от таковой у интактных животных.

Анализ крови у животных проводился в динамике — исходно до начала введения пристана и на 28 сутки

Таблица 3. Динамика показателей белой крови ($\times 10^9/\text{л}$) на фоне пристанового воспаления

Показатели	Сроки	Интактные	Контроль	Диклофенак натрия	Дексаметазон	R004
Лейкоциты	исходное	7,40±0,71	8,08±0,77	7,41±1,52	8,51±0,91	8,29±1,01
	28 суток	9,32±1,12	9,20±1,67	9,80±1,82	7,88±1,92	9,01±1,12
Базофилы	исходное	0,008±0,001	0,015±0,007	0,018±0,006	0,017±0,008	0,024±0,010
	28 суток	0,032±0,014	0,022±0,008	0*/**/**	0*/**/**	0,006±0,006
Эозинофилы	исходное	0,098±0,016	0,137±0,046	0,114±0,036	0,067±0,031	0,144±0,048
	28 суток	0,148±0,016*	0,152±0,031	0,178±0,038	0*/**/**	0,188±0,042
Нейтрофилы	исходное	1,62±0,45	1,95±0,45	1,63±0,25	1,76±0,21	2,34±0,55
	28 суток	2,12±0,43	4,80±1,02**	6,48±1,75**	7,05±1,57**	3,96±0,81
Лимфоциты	исходное	5,32±0,85	5,48±0,89	5,30±1,49	6,05±1,19	5,30±0,56
	28 суток	6,22±0,88	3,55±0,36**	2,88±0,56**	0,33±0,02 */**/**	3,97±0,69**
Моноциты	исходное	0,368±0,105	0,493±0,135	0,348±0,088	0,620±0,105	0,486±0,125
	28 суток	0,663±0,110*	0,610±0,216	0,260±0,84**/**	0,500±0,146	0,590±0,136

*) достоверная разница с исходным состоянием

**) достоверная разница с интактными

***) достоверная разница с контролем

Таблица 4. Влияние пристанового воспаления на биохимические показатели крови

Показатели	Интактные	Контроль	Диклофенак натрия	Дексаметазон	R004
Общий белок г/л	70,63±1,05	70,50±0,45	57,90±2,64*	66,67±2,16	70,20±0,71
Альбумины г/л	36,25±0,31	34,00±0,90	30,20±0,31*	31,33±2,31	35,40±0,90
Глобулины г/л	34,38±0,81	36,50±0,55	27,00±0,81*	35,34±2,01	34,80±0,78
Альбумины/глобулины	1,08±0,04	0,93±0,04*	1,19±0,06**	0,87±0,07*	1,02±0,04
Глюкоза ммоль/л	9,10±0,09	8,22±0,15*	8,81±0,13**	9,73±0,61**	9,05±0,30**
Триглицериды	0,44±0,05	0,57±0,07	0,68±0,17	2,30±0,25**	0,51±0,06
Глюкоза/триглицериды	20,70±1,41	14,42±1,12*	12,96±1,56*	4,23±1,02**	17,75±1,18**
Общий холестерин	2,86±0,09	2,19±0,08*	2,57±0,12**	2,50±0,29	2,39±0,26
АлАТ	43,25±5,30	43,08±3,32	64,30±10,30	80,50±15,30**	47,75±2,80
АсАт	93,25±5,07	126,58±8,03*	117,50±11,07	150,17±18,96*	105,12±1,64**
Билирубин общий	1,93±0,07	1,88±0,06	2,07±0,09	1,95±0,04	2,14±0,09
ГГТ	4,00±0,00	4,00±0,00	4,00±0,00	7,33±1,20*	4,00±0,00
Креатинин	30,75±0,30	34,83±0,80*	33,80±1,00*	26,00±2,30**	33,75±0,60*
Мочевина	3,43±0,18	3,46±0,11	4,30±0,16*	4,45±0,18*	3,81±0,08
Щелочная фосфатаза	74,75±17,65	73,17±8,62	103,40±16,60	225,00±76,85	97,40±3,67

*) достоверная разница с интактными

**) достоверная разница с контролем

эксперимента. В интактном контроле за время эксперимента наблюдалось повышение всех показателей белой крови, но достоверно только эозинофилов на 51% и моноцитов на 80%. После введения пристана для большинства исследуемых показателей качественная картина не изменилась, лишь два показателя достоверно отличались от таковых в интактном контроле: происходило более резкое в 2,5 раза от исходного ($p < 0,05$) повышение уровня нейтрофилов, а содержание лимфоцитов снизилось на 35% (табл. 3).

На фоне применения диклофенака натрия происходило еще большее повышение содержания нейтрофилов в крови (в 4 раза по отношению к исходному, $p < 0,05$) и почти в 2 раза снизился здесь уровень лимфоцитов ($p < 0,05$). Дополнительно к этому в крови перестали определяться базофилы. При использовании дексаметазона имела место тенденция к снижению содержания лейкоцитов (в остальных группах их содержание повышалось), в 4 раза увеличивалось содержание нейтрофилов, но в 20

раз падал уровень лимфоцитов. В крови перестали определяться базофилы и эозинофилы. Введение R004 нивелировало изменения крови, спровоцированные пристаном: ни один из изучаемых показателей не обладал достоверной динамикой. Качественные отличия животных данной группы от интактных крыс заключались в тенденции к снижению у них содержания в крови базофилов и лимфоцитов, а достоверные количественные различия касались только лимфоцитов: их уровень в группе R004 по отношению к интактным животным был ниже на 36,2% при практически равном исходном уровне (табл. 3).

Таким образом, достоверное повышение в контрольной группе крыс содержания в крови нейтрофилов и снижение здесь содержания лимфоцитов свидетельствуют о заинтересованности иммунной системы. Лечебное применение R004 до некоторой степени нивелирует данные процессы, чего нельзя сказать о препаратах-эталонах. На фоне использования диклофенака натрия данные изменения усугублялись (к падению уровня лимфоцитов

добавлялись моноциты и базофилы), а дексаметазон сам по себе обладал значимой иммунодепрессивной и лимфотоксической активностью, способствуя еще большему изменению исследуемых параметров.

Анализируя полученные данные в отношении красной крови, можно отметить, что введение пристана практически не оказало отрицательного влияния на ее показатели.

Обмен белков, жиров и углеводов. Введение пристана привело к изменению баланса белкового обмена — несмотря на то, что изменение содержания в крови альбуминов и глобулинов носит характер тенденции, достоверное снижение альбумин/глобулинового индекса (АГИ) на 13,9% свидетельствует о сдвиге синтеза белка в сторону глобулинов, к которым структурно относятся и антитела, играющие важную роль в аутоиммунном воспалении. Также имело место достоверное снижение в крови концентрации глюкозы на 9,7% и холестерина на 23,6% (снижение скорости синтеза стероидных гормонов и репарации клеточных мембран). На фоне снижения концентрации глюкозы и тенденции к повышению содержания ТГ достоверно на 30% уменьшился углеводно-жировой индекс (УЖК — соотношение уровней глюкозы и триглицеридов), что свидетельствует о переключении организма на «жировую» энергетику, более расходную в плане кислорода и энергетических субстратов (табл. 4).

Применение диклофенака натрия вызывало равномерное снижение синтеза как альбуминов, как и глобулинов, что может быть связано с нарушением функций печени. Также имело место дальнейшее снижение УЖК на 37,4% по сравнению с интактными животными, что свидетельствует об усилении липидной составляющей энергетического баланса организма. На фоне использования дексаметазона усиливался диссонанс в пользу синтеза глобулинов (достоверное по отношению к здоровым животным снижение АГИ на 19,5%) и резко почти в 5 раз снижался УЖК, что свидетельствует о переходе организма преимущественно на «липидную» энергетику (действие высоких доз глюкокортикоидов). Терапевтическое введение R004 купирует изменения в обмене белков, жиров и углеводов, возникающие на фоне пристанового воспаления.

Литература

1. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023; 5 (10): e594–e610. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4. PMID: 37795020; PMCID: PMC10546867.
2. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2021–2022–2023 (24.08.2021). Утверждены Минздравом РФ.
3. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(2): 210–218. DOI: 10.3904/kjim.2015.137. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26932398; PMCID: PMC4773729.
4. Насонов Е. Л. Лечение ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2017; 26 (1): 4–10.
5. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478 (1): 69–88. DOI: 10.1007/s11010-022-04492-3. PMID: 35725992.
6. McCulloch K, McGrath S, Huesa C, Dunning L, Litherland G, Crilly A, et al. Rheumatic Disease: Protease-Activated Receptor-2 in Synovial Joint Pathobiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 257. DOI: 10.3389/fendo.2018.00257. PMID: 29875735; PMCID: PMC5974038.
7. Cho NC, Seo SH, Kim D, Shin JS, Ju J, Seong J, et al. Pharmacophore-based virtual screening, biological evaluation and binding mode analysis of a novel protease-activated receptor 2 antagonist. *J Comput Aided Mol Des*. 2016; 30 (8): 625–37. DOI: 10.1007/s10822-016-9937-9. PMID: 27600555.
8. Abassi YA, Xi B, Zhang W, Ye P, Kirstein SL, Gaylord MR, et al. Kinetic cell-based morphological screening: prediction of mechanism of compound action and off-target effects. *Chem Biol*. 2009; 16 (7): 712–23. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.05.011. PMID: 19635408; PMCID: PMC2836189.
9. Korsakov MK, Fedorov VN, Smirnov NA, Shetnev AA, Leonova OV, Volkhin NN, et al. Screening of anti-inflammatory activity of 4,5-dihydroisoxazol-5-carboxamide (PAR-2 inhibitors) based on formaldehyde oedema model among white lab rats. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (4): 105–111. DOI: 10.18413/rpharmacology.9.10061.
10. Tuncel J, Haag S, Hoffmann MH, Yau AC, Hultqvist M, Olofsson P, et al. Animal Models of Rheumatoid Arthritis (I): Pristane-Induced Arthritis in the Rat. *PLoS One*. 2016 May 26; 11 (5): e0155936. DOI: 10.1371/journal.pone.0155936. PMID: 27227821; PMCID: PMC4881957.
11. Бибик Е. Ю., Ярошевская О. Г., Девдера А. В., Деменко А. В., Захаров В. В., Фролов К. А. и др. Поиск

Функциональная биохимия печени и почек. При введении пристана имело место достоверное повышение в крови активности АсАТ на 35,7% и содержания креатинина на 14% (табл. 4). Это свидетельствует о возможной заинтересованности печени и почек в развивающемся воспалительном процессе. На фоне введения R004 наблюдалось лишь достоверное повышение содержания креатинина в крови (+9,8%), но в меньшей степени, чем в контроле. При использовании диклофенака натрия у больных животных достоверно повышались лишь содержание в крови креатинина (+9,9%) и мочевины (+25,4%), что свидетельствует о возможном поражении почек. Тенденция к повышению активности в крови обеих трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также к увеличению концентрации билирубина говорит о напряжении функций печени. На фоне применения дексаметазона наблюдались достоверное повышение активности АлАТ почти в 2 раза, АсАТ — в 1,6 раза, ГГТ — в 1,8 раза и щелочной фосфатаза — в 3,1 раза (последнее $p > 0,05$), что свидетельствует о цитолизе гепатоцитов и развивающемся холестазае. Достоверное повышение содержания в крови мочевины показывает на снижение реабсорбционной функции почек.

Таким образом, эксперимент показал, что при развитии пристанового воспаления возможно поражение печени и почек. Введение R004 ослабляет этот процесс, а применение диклофенака натрия и дексаметазона его усиливает.

Выводы

1. Применение соединения R004 в терапии хронического воспаления у крыс препятствовало значимому развитию отека стоп и поражению мелких суставов, предупреждало специфические изменения формулы белой крови, а по данным биохимического исследования крови приводило к нормализации функций печени и почек и энергетического обмена организма.

2. Соединение R004 оказалось более эффективно и безопасно, чем препараты сравнения диклофенак натрия и дексаметазон.

- средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо [2,1] [1,3,5] тиадиазина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51 (8): 16–19.
12. Скупневский С. В., Пухаева Е. Г., Бадтиев А. К., Руруа Ф. К., Батагова Ф. Э., Фарниева Ж. Г. Метод неинвазивной оценки развития ревматоидного артрита у лабораторных грызунов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; (4): 69–72. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-69-72.
13. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 1998; 459 с.

References

- GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023; 5 (10): e594–e610. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4. PMID: 37795020; PMCID: PMC10546867.
- Klinicheskie rekomendatsii. *Revmatoidnyy artrit*. 2021–2022–2023 (24.08.2021). Utverzheny Minzdravom RF. Russian.
- Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016; 31 (2): 210–218. DOI: 10.3904/kjim.2015.137. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26932398; PMCID: PMC4773729.
- Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya*. 2017; 26 (1): 4–10. Russian.
- Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478 (1): 69–88. DOI: 10.1007/s11010-022-04492-3. PMID: 35725992.
- McCulloch K, McGrath S, Huesa C, Dunning L, Litherland G, Crilly A, et al. Rheumatic Disease: Protease-Activated Receptor-2 in Synovial Joint Pathobiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 257. DOI: 10.3389/fendo.2018.00257. PMID: 29875735; PMCID: PMC5974038.
- Cho NC, Seo SH, Kim D, Shin JS, Ju J, Seong J, et al. Pharmacophore-based virtual screening, biological evaluation and binding mode analysis of a novel protease-activated receptor 2 antagonist. *J Comput Aided Mol Des*. 2016; 30 (8): 625–37. DOI: 10.1007/s10822-016-9937-9. PMID: 27600555.
- Abassi YA, Xi B, Zhang W, Ye P, Kirstein SL, Gaylord MR, et al. Kinetic cell-based morphological screening: prediction of mechanism of compound action and off-target effects. *Chem Biol*. 2009; 16 (7): 712–23. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.05.011. PMID: 19635408; PMCID: PMC2836189.
- Korsakov MK, Fedorov VN, Smirnov NA, Shetnev AA, Leonova OV, Volkhin NN, et al. Screening of anti-inflammatory activity of 4,5-dihydroisoxazol-5-carboxamide (PAR-2 inhibitors) based on formaldehyde oedema model among white lab rats. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (4): 105–111. DOI: 10.18413/rpharmacology.9.10061.
- Tuncel J, Haag S, Hoffmann MH, Yau AC, Hultqvist M, Olofsson P, et al. Animal Models of Rheumatoid Arthritis (I): Pristane-Induced Arthritis in the Rat. *PLoS One*. 2016 May 26; 11 (5): e0155936. DOI: 10.1371/journal.pone.0155936. PMID: 27227821; PMCID: PMC4881957.
- Bibik EYu, Yaroshevskaya OG, Devdera AV, Demenko AV, Zakharov VV, Frolov KA, et al. Poisk sredstv s protivovospalitel'noy aktivnost'yu sredi proizvodnykh tetragidropirido [2,1] [1,3,5] tiadiazina. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2017; 51 (8): 16–19. Russian.
- Skupnevskiy SV, Pukhaeva EG, Badtiev AK, Rurua FK, Batagova FE, Farnieva Zh G. Metod neinvazivnoy otsenki razvitiya revmatoidnogo artrita u laboratornykh gryzunov. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2022; (4): 69–72. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-69-72. Russian.
- Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. М.: Praktika, 1998; 459 p. Russian.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ПОЛУЧЕННЫЕ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ЧТО ЭТО И КАК ФОРМИРУЕМ

Е. В. Вербицкая [✉], А. С. Колбин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена актуальной теме использования данных реальной клинической практики (РКП) для получения доказательств эффективности и безопасности медицинских технологий. Авторы рассматривают преимущества и ограничения этого подхода по сравнению с традиционными рандомизированными клиническими испытаниями. Основные положения статьи: данные РКП дополняют результаты клинических испытаний и позволяют оценить эффективность препаратов в условиях повседневной практики. Описаны ключевые этапы проведения исследований на основе РКП: дизайн исследования, выбор и оценка качества источников данных, аналитические методы, обеспечение прозрачности и воспроизводимости. Представлены современные инструменты для планирования и проведения исследований РКП, такие как шаблон протокола HARPER, структурированный подход SPACE, инструмент оценки данных SPIFD. Обсуждаются особенности и ограничения данных РКП, включая их неструктурированность, пропуски, несогласованность. Подчеркивается важность соблюдения принципов прозрачности, целостности и минимизации систематических ошибок при работе с данными РКП. Отмечается растущее признание ценности доказательств РКП регуляторными органами и необходимость разработки стандартизированных подходов к их получению. В заключение авторы подчеркивают, что при правильном применении методологии исследования РКП могут предоставить ценную информацию для принятия решений в здравоохранении, дополняя традиционные клинические испытания.

Ключевые слова: доказательства реальной клинической практики, исследования реальной клинической практики, базы данных, электронные медицинские карты (ЭМК), дизайн исследований реальной клинической практики, достоверность, воспроизводимость

Вклад авторов: Е. В. Вербицкая, А. С. Колбин внесли равный вклад в подготовку статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Владимировна Вербицкая
ул. Льва Толстого, д. 6–8/1, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; everbitskaya@internet.ru

Статья поступила: 02.11.2024 **Статья принята к печати:** 16.12.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.028

EVIDENCE OBTAINED DURING REAL WORLD DATA ANALYSIS: WHAT IT IS AND HOW WE FORM IT

Verbitskaya EV [✉], Kolbin AC

IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to the pressing issue of using real world data (RWD) to prove effectiveness and safety of medical technologies. The authors consider the advantages and limitations of this approach compared to traditional randomized clinical trials. According to the main provisions of the article, RWD complement the results of clinical trials and make it possible to evaluate the effectiveness of drugs in everyday practice. Key stages of conducting RWD-based research are described such as research design, selection and evaluation of data source quality, analytical methods, ensuring transparency and reproducibility. Modern tools for planning and conducting RWD research are presented, for example, the HARPER protocol template, structured SPACE approach, and SPIFD data assessment tool. The features and limitations of RWD are discussed, including their unstructured nature, omissions, and inconsistency. The importance of observing the principles of transparency, integrity, and minimizing systematic errors when working with RWD is emphasized. There is a growing recognition of RWD by regulatory authorities and a need to develop standardized approaches to obtain it. In conclusion, the authors emphasize that with proper application of the research methodology, RWD can provide valuable information for decision-making in healthcare, complementing traditional clinical trials.

Keywords: real world evidence, real world research, databases, electronic health records (EHR), real world research design, reliability, reproducibility

Author contribution: Verbitskaya EV and Kolbin AS made an equal contribution to the preparation of the article.

✉ **Correspondence shall be addressed:** Elena Vladimirovna Verbitskaya
L'va Tolstogo Str., 6–8/1, Saint Petersburg, 197022, Russia; everbitskaya@internet.ru

Received: 19.11.2024 **Accepted:** 16.12.2024 **Published online:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.028

Рандомизированные контролируемые клинические испытания (РКИ) считаются золотым стандартом для получения зарегистрированных доказательств безопасности и действенности лекарственных средств. Однако после регистрации жизненный цикл лекарственного препарата, безусловно, не заканчивается. Данные реальной клинической практики (real world data, RWD; РКП) дополняют и расширяют эти знания [1–3]. При принятии регулирующих решений все чаще учитываются доказательства реальной клинической практики (real world evidence, RWE). Доказательства реальной клинической практики — это клинические свидетельства об использовании, потенциальных выгодах или рисках применения

медицинских технологий, полученные в результате анализа данных реальной клинической практики [4]. Причины, по которым RWE активно набирают сторонников, заключается в том, что классические клинические исследования, особенно РКИ, имеют ряд существенных ограничений и недостатков.

1. Ограниченная внешняя валидность. РКИ часто проводятся в строго контролируемых условиях, которые могут не соответствовать реальной клинической практике, а тщательный отбор участников исследования по строгим критериям включения и невключения не отражает разнообразие реальных пациентов.
2. Недостаточная репрезентативность. Многие группы пациентов (например, пожилые, с сопутствующими

заболеваниями и т.д.) часто исключаются из РКИ, что ограничивает применимость результатов к более широким популяциям пациентов.

3. Ограниченная длительность наблюдения. РКИ обычно имеют относительно короткий период наблюдения, что затрудняет выявление долгосрочных эффектов и нежелательных явлений.
4. Высокая стоимость и сложность. Проведение РКИ требует значительных финансовых и временных затрат, а сложность дизайна и строгие протоколы могут затруднять набор участников и выполнение исследования.

Помимо перечисленного на доказательства, основанные на классических клинических исследованиях, могут оказывать существенное влияние этические проблемы, конфликт интересов и публикационное смещение.

В связи с этим в медицинском сообществе растет потребность в информации об эффективности лекарственных препаратов (ЛП) в условиях РКП. Этот подход позволяет оценить, насколько результаты, полученные в контролируемых условиях РКИ, соответствуют эффектам ЛП при его использовании в повседневной медицинской практике. Доказательства, полученные на основе РКП, могут использоваться:

- при разработке и регистрации лекарств;
- при изучении пострегистрационной безопасности и эффективности;
- при формировании клинических рекомендаций;
- в экономике здравоохранения, системе возмещения затрат и лекарственного обеспечения.

В то же время РКП дополняет, но не заменяет данные РКИ и особенно важны для оценки инновационных препаратов и при терапии редких заболеваний.

Таким образом, RWE предоставляют ценную информацию о применении медицинских технологий в условиях реальной клинической практики, что помогает принимать более обоснованные решения в здравоохранении.

За последние десять лет произошли существенные изменения в регулировании RWE. Так, есть существенные позитивные сдвиги в документах Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [5, 6].

Несмотря на растущее признание потенциала RWE, анализ, опубликованный в 2021 г., выявил существенный

пробел в этой области — отсутствие всеобъемлющих руководств по лучшим практикам проведения таких исследований [7]. Авторы этого анализа разработали набор критериев для оценки убедительности доказательств в рекомендациях и провели классификацию 41 опубликованного методологического руководства от различных организаций, включая регулирующие органы, агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) и профессиональные сообщества.

В условиях отсутствия единого стандартизированного руководства, исследователи, работающие с данными РКП, вынуждены опираться на разрозненный набор рекомендаций из различных источников. Эти источники включают регулирующие органы (например, FDA), агентства по ОТЗ Великобритании (такие как NICE (National Institute for Health and Care Excellence)), профессиональные организации (например, ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research)) и академические группы.

Для преодоления этой фрагментации предлагается рассмотреть возможность создания систематизированной структуры рекомендаций по RWE. Эта «организованная структура» должна охватывать все ключевые аспекты, необходимые для проведения высококачественных исследований RWE (рис. 1).

Такой подход мог бы обеспечить более согласованное и комплексное руководство для исследователей, работающих в области RWE, повышая тем самым качество и надежность получаемых результатов.

Блоки сосредоточены на том, что высококачественные RWE основаны на принципиальном научном процессе, включающем:

- строительный блок 1 «дизайн исследования», в который входят план исследования, соответствующий цели, и разработка протокола;
- строительный блок 2 «качество данных», подразумевающий общее качество источников РКП и идентификацию подходящих для цели источников;
- строительный блок 3 «аналитические методы», в который входят источники данных и выбор соответствующих аналитических методов;
- строительный блок 4 «прозрачность и воспроизводимость», где особое внимание уделяется прозрачности и воспроизводимости при разработке отчета об исследовании;
- строительный блок 5, являющийся завершающим этапом принципиального научного процесса



Рис. 1. Строительные блоки RWE (адапт. из [7])

в исследованиях РКП. Именно на этом этапе происходит формирование четкого понимания того, как лица, принимающие решения, будут оценивать качество полученных результатов. Данный этап, известный как «оценка окончательного отчета», играет ключевую роль в обеспечении практической применимости исследования [7];

- строительный блок 6. Основные компоненты процесса RWE поддерживаются двумя дополнительными элементами: «вариантами использования RWE» и «демонстрационными проектами». «Варианты использования RWE» определяют типы гипотез, релевантных для исследований RWE, такие как пострегистрационная оценка безопасности или расширение показаний к применению препаратов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Планирование исследований на основе данных реальной клинической практики — это комплексный процесс, требующий тщательного подхода и учета множества факторов. Ключевым аспектом планирования RWE-исследований является определение целей и задач исследования. Четкое формулирование конкретных задач исследования, которые необходимо решить, основывается на том, какие именно доказательства вы хотите получить (эффективность, безопасность, экономическая целесообразность и т.д.).

На рис. 2 представлен оптимальный алгоритм построения дизайна исследования, основным исходным фактором которого является цель исследования. «Стратегические/научные соображения» исходят из цели исследования, и определяют, кто будет использовать информацию и каким образом. В зависимости от целей исследования необходимо будет собрать конкретную информацию о результатах, начиная с клинических и заканчивая отчетами пациентов и экономическими результатами. Категории результатов и инструменты, в свою очередь, влияют на потребности в сборе данных и, в конечном счете, на дизайн исследования.

«Операционные аспекты» вращаются вокруг доступности источников данных и общей осуществимости (какие данные доступны, что можно легко собрать и кто должен быть вовлечен) и степеней качества (какой уровень административного качества и достоверности данных ожидается заинтересованными сторонами исследования). В области RWE осуществимость исследования в значительной степени зависит от центральных и местных правил, этических и правовых требований и связанных с ними требований исследования к качеству.

С операционной точки зрения также существует иерархия или последовательность подходов, начиная с легкодоступных данных из существующих источников и заканчивая сложными, долгосрочными интервенционными или наблюдательными перспективными подходами к исследованию.

Если для достижения цели исследования и удовлетворения соответствующих потребностей в результатах доступны вторичные данные, такие как претензии или базы данных электронных медицинских карт (ЭМК), ретроспективное исследование базы данных, которое часто обеспечивает экономически эффективное и своевременное решение. В некоторой степени это также верно для первичного исследования, ретроспективного дизайна анализа медицинских карт. Однако ретроспективные подходы — основанные на базах данных или диаграммах — имеют ограничения в возможности последующего наблюдения или согласования, например, для отчетов о нежелательных явлениях в целях безопасности, а доступность информации о результатах, сообщаемых пациентами (Patient Reported Outcomes, PROs), обычно минимальна.

В 2022 г. NICE представил обобщенные аспекты проведения исследований по сбору данных из реальной клинической практики.

К 2022 г. разработано несколько шаблонов протокола для RWE, большинство из которых построено на принципах имитации «целевого исследования», а именно идеи о том, что вначале надо написать протокол для РКП, который бы отвечал на поставленный вопрос, а затем перевести его в протокол наблюдательного исследования



Рис. 2. Оптимальный алгоритм построения дизайна исследования

с учетом возможных смещений, которые появляются вследствие отсутствия рандомизации [8]. В 2023 г. был представлен согласованный шаблон протокола для повышения воспроизводимости исследований RWE (HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility, HARPER) [9, 10].

Шаблон HARPER помогает создать общее понимание предполагаемых научных решений посредством общей текстовой, табличной и визуальной структуры. Он содержит набор основных рекомендаций для четких и воспроизводимых протоколов исследования RWE и предназначен для использования в качестве основы на протяжении всего процесса исследования от разработки действительного протокола исследования до регистрации, внедрения и отчетности по результатам этого внедрения [1].

В 2019 г. в свою очередь предложен структурированный инструмент для проектирования пред- и пострегистрационных сравнительных исследований для получения достоверных и прозрачных реальных доказательств (SPACE) [11].

Начиная с четкого исследовательского вопроса и следуя целевому подходу к испытанию, SPACE обеспечивает пошаговый процесс для определения элементов дизайна исследования RW и минимальных критериев для проблем осуществимости и достоверности данных, а также для документирования решений о дизайне исследования, включая запланированный анализ. При этом SPACE поддерживает первые шаги в дизайне исследования, необходимые для определения данных или составления протокольных документов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОДХОДЯЩИХ ИСТОЧНИКОВ, КАЧЕСТВО ИСТОЧНИКОВ RWD И ВЫБОР СООТВЕТСТВУЮЩИХ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Сбор и обработка данных являются ключевыми этапами в исследовании, направленном на формирование доказательств на основе реальной клинической практики. Эти процессы требуют тщательного планирования и организации, чтобы обеспечить достоверность и репрезентативность получаемых данных.

Первым шагом в сборе данных является определение источников информации. В контексте реальной клинической практики такими источниками могут быть электронные медицинские карты, регистры пациентов, базы данных медицинских учреждений, а также результаты клинических испытаний и наблюдательных исследований. Важно учитывать, что данные должны быть собраны из различных источников, чтобы обеспечить их разнообразие и полноту. Это позволяет избежать систематических ошибок и повысить достоверность выводов.

Доверие к исследованиям РКП. Данные из реальной клинической практики часто разнородны и требуют тщательной подготовки перед анализом. Кроме того, для использования в некоторых целях, например для расчета сравнительных эффектов, методы анализа требуют усовершенствования. При использовании уже собранных данных исследователи могут получить доступ к данным до составления итогового плана статистического анализа. Подготовка данных и аналитические решения могут оказать существенное влияние на итоговые результаты расчетов. Таким образом, необходимо устранить факторы, способные повлиять на целостность

и достоверность полученных доказательств (например, при слепом прочесывании данных или избирательном подходе).

Данные реальной клинической практики существенно отличаются от данных, полученных в ходе клинических исследований. Эти различия играют ключевую роль в планировании исследований и напрямую влияют на качество и достоверность RWE.

Основные характеристики РКП. Первичное назначение данных РКП изначально не предназначены для научных целей, а собираются для поддержки функционирования системы здравоохранения. Это приводит к следующим последствиям: недостаточная упорядоченность данных и возможное отсутствие важной информации (например, детали показаний к применению препарата или ключевые характеристики пациентов в электронных медицинских картах) [12].

Структура данных. РКП можно разделить на две категории:

- структурированные данные: готовы к анализу без предварительной обработки;
- неструктурированные данные: требуют выявления структуры и кодирования информации. Эти данные могут обрабатываться вручную или с применением технологий анализа больших данных и искусственного интеллекта.

В некоторых случаях одна и та же информация может быть представлена как в структурированном, так и в неструктурированном виде.

Пропущенные данные. Проблема отсутствующих данных (missing data) является характерной особенностью РКП и требует особого внимания при анализе. Понимание этих особенностей РКП критически важно для: правильного планирования исследований, обеспечения качества и достоверности получаемых доказательств и корректной интерпретации результатов анализа. Учет этих факторов позволяет исследователям разрабатывать более эффективные стратегии работы с РКП и повышать ценность получаемых на их основе доказательств для принятия клинических и управленческих решений в здравоохранении.

Несогласованность данных. Несмотря на наличие внешнего контроля (проверки ЛПУ страховыми компаниями, регуляторный надзор, плановые проверки лабораторий), проблема несогласованности данных остается актуальной. Это касается как противоречий между различными источниками, так и внутри одного источника, особенно ЭМК.

Ключевые аспекты:

- внешний контроль не заменяет процесс валидации данных;
- необходимость выявления противоречий (например, наличие диагноза при отсутствии терапии или изменений в лабораторных показателях).

Принцип невмешательства. Важно минимизировать вмешательство в процесс создания РКП, чтобы избежать искажений.

Рекомендуемые подходы: внедрение проверок на полноту и качество данных в исходных системах ввода, использование валидационных проверок при извлечении данных, прозрачное документирование всех вносимых изменений и вариабельность качества данных.

Качество РКП существенно варьирует в зависимости от источника и может быть нестабильным даже внутри одного источника. Факторами, оказывающими влияние,

являются различия в заполнении необязательных полей разными сотрудниками.

Рекомендации по работе с РКП:

- четко определять перспективы и объем получаемых RWE на основе имеющихся РКП;
- тщательно оценивать соответствие РКП задачам исследования;
- понимать процесс создания конкретного источника данных: кто вводит информацию, в каких условиях, на основании каких данных и с какой целью;
- учитывать специфику различных источников (например, большое количество неструктурированных элементов и субъективных оценок в ЭМК);
- использовать специализированные руководства по выбору баз РКП для различных типов исследований.

Таким образом, работа с РКП требует комплексного подхода, учитывающего их особенности и ограничения, для получения надежных и валидных результатов исследований [12].

В 2021 г. FDA опубликовали как расширение SPACE руководство по оценке соответствия источников данных целевому назначению (англ. Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data SPIFD) [11, 13], которое представляет собой пошаговый процесс проведения и документирования результатов систематической оценки осуществимости данных для обеспечения пригодности данных для интересующего исследовательского вопроса. При совместном использовании SPACE и SPIFD облегчаются обоснованный и прозрачный дизайн исследования, запланированный анализ и выбор данных для соответствия стандартам принятия решений регулирующими органами.

ПРОЗРАЧНОСТЬ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Завершающим этапом принципиального научного процесса в исследованиях РКП является формирование четкого понимания того, как лица, принимающие решения, будут оценивать качество полученных результатов. Этот этап, известный как «оценка окончательного отчета», играет ключевую роль в обеспечении практической применимости исследования [7].

По сравнению с клиническими испытаниями и неэкспериментальными исследованиями, которые проспективно собирают данные, исследования, использующие рутинно собираемые электронные медицинские данные, имеют большую вариабельность в дизайне и вариантах анализа.

Существующие руководства и контрольные списки имеют сильный консенсус относительно того, какие основные элементы важно сообщать, но они могут приводить к двусмысленности, предположениям и неправильной интерпретации при планировании и реализации исследований RWE.

Все большее число заинтересованных сторон переходит к рутинной регистрации исследований РКП с полностью определенными протоколами реализации исследований для поддержки регуляторных решений и решений о возмещении затрат.

Для повышения прозрачности и воспроизводимости результатов S. Wang с соавт. (2021) разработали

структурированный шаблон STaRT-RWE (Structured template and reporting tool for real world evidence) [14].

STaRT-RWE предназначен для использования в качестве дидактического инструмента для разработки и проведения качественных исследований RWE, установления четких ожиданий для коммуникации методов RWE, снижения неправильной интерпретации недостаточно конкретных описаний, возможности для рецензентов быстро находить ключевую информацию и облегчения воспроизводимости, оценки валидности и синтеза доказательств.

Шаблон был одобрен Международным обществом фармакоэпидемиологии (ISPE) и Инициативой по прозрачности, возглавляемой Международным обществом фармакоэкономики и исследований результатов в партнерстве с ISPE, Центром политики здравоохранения Duke Margolis и Национальным фармацевтическим советом.

Преимущества использования STaRT-RWE:

- улучшение междисциплинарного взаимодействия;
- повышение качества работы с данными из множества источников;
- оптимизация совместной разработки и проведения исследований RWE;
- более четкое документирование критически важных деталей исследования;
- повышение эффективности коммуникации между исследовательскими группами;
- улучшение процесса принятия решений на основе результатов исследований.

Регуляторные органы и другие лица, принимающие решения, призывают исследователей использовать согласованные профессиональным сообществом стандарты при проведении и отчетности об исследованиях RWE. Это необходимо для получения своевременных высококачественных доказательств и создания основы для оценки и разграничения тщательно спланированных исследований от исследований с проблемами валидности.

Таким образом, применение структурированного подхода, такого как STaRT-RWE, может значительно повысить качество и достоверность исследований реальной клинической практики, способствуя более эффективному использованию их результатов в процессе принятия решений в здравоохранении.

Соблюдение основных научных процессов повышает доверие к результатам исследований, что может расширить спектр применения RWE.

При проведении исследований с использованием данных РКП необходимо придерживаться следующих ключевых принципов:

- использование актуальных данных надлежащего качества и установленного происхождения;
- обеспечение прозрачности и целостности на всех этапах исследования — от планирования до составления отчетности;
- применение аналитических методов, минимизирующих риск систематических ошибок.

Соблюдение этих принципов способствует повышению надежности и достоверности результатов исследований RWE, что в свою очередь увеличивает их ценность для принятия решений в области здравоохранения.

Литература

1. Колбин А. С. и др. Исследования реальной клинической практики. М.: Издательство ОКИ: Буки Вед, 2020. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki> (дата обращения 10.05.2022).
2. Eskola SM, Leufkens HG M, Bate A, De Bruin ML, and Gardarsdottir H, Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018–2019. *Clin Pharmacol Ther.* Jan. 2022; 111(1): 310–320. DOI: 10.1002/CPT.2462.
3. Rudnicki M. Use of Real World Data (RWD) to generate Real World Evidence (RWE) in gynecologic surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2021; 100(12): 2133–2134. DOI: 10.1111/aogs.14292.
4. Евразийский экономический союз. Об общих подходах к развитию регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза в части сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики. Рекомендация Совета Евразийской экономической комиссии от 18.10.2024. 2024; 1(1) Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=488573&dst=100001#lv8sBTUQZwxAADEo> (дата обращения 04.11.2024).
5. US Food & Drug Administration. Advancing Real-World Evidence Program. Available from URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program>. (accessed 04.11. 2024).
6. Prilla S, et al. Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making—Results from a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clin Pharmacol Ther.* Nov. 2024; 116(5). DOI: 10.1002/CPT.3355.
7. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vititoe S, and Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res.* Jun. 2021;10(9): 711–731. DOI: 10.2217/CER-2020-0228
8. Hernán MA, Wang W, and Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference from Observational Data. *JAMA.* Dec. 2022; 328(24): 2446–2447 DOI: 10.1001/jama.2022.21383.
9. Мухина С. М., Баранова М. И., Балькина Ю. Е. HARPER — шаблон протокола по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения. Реальная клиническая практика данные и доказательства. *Dec.* 2022; 2(4): 17–25. DOI: 10.37489/2782-3784-MYRWD-23.
10. Wang SV, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: a good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan. 2023; 32(1): 44–55. DOI: 10.1002/PDS.5507.
11. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF and Campbell UB. A Structured Process to Identify Fit-for-Purpose Study Design and Data to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Uses. *Clin Pharmacol Ther.* Jun. 2023; 113(6): 1235–1239. DOI: 10.1002/cpt.2883.
12. Солодовников А. Г., Сорокина Е. Ю., Гольдина Т. А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020; 41(3): 9. DOI: 10.17116/medtech2020410319.
13. Gatto NM et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther.* Jan 2022; 111(1): 122–134 DOI: 10.1002/CPT.2466.
14. Wang SV, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* Jan. 2021;372 s. DOI: 10.1136/BMJ.M4856.

References

1. Kolbin AS, et al. Issledovaniya, predstavlyayushchiye klinicheskuyu praktiku. M.: Izdatel'stvo OKI: Buki Ved, 2020. Available from URL: <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki> (accessed 10.05.2022). Russian.
2. Eskola SM, Leufkens HG M, Bate A, De Bruin ML, and Gardarsdottir H, Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018–2019. *Clin. Pharmacol. Ther.* Jan. 2022; 111(1): 310–320. DOI: 10.1002/CPT.2462.
3. Rudnicki M. Use of Real World Data (RWD) to generate Real World Evidence (RWE) in gynecologic surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2021; 100(12): 2133–2134. DOI: 10.1111/aogs.14292.
4. Yevraziyskiy ekonomicheskiy soyuz. Ob obshchikh podkhodakh k razvitiyu regulirovaniya obrashcheniya lekarstvennykh sredstv v ramkakh Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza v chasti sбора, analiza i ispol'zovaniya dannykh real'noy klinicheskoy praktiki. Rekomendatsiya Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 18.10.2024. 2024; 1(1) Available from URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=488573&dst=100001#lv8sBTUQZwxAADEo> (accessed 04.11.2024). Russian.
5. US Food & Drug Administration. Advancing Real-World Evidence Program. Available from URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program> (accessed 04.11. 2024).
6. Prilla S, et al. Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making—Results from a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clin Pharmacol Ther.* Nov. 2024; 116(5). DOI: 10.1002/CPT.3355.
7. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vititoe S, and Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res.* Jun. 2021; 10(9): 711–731. DOI: 10.2217/CER-2020-0228
8. Hernán MA, Wang W, and Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference from Observational Data. *JAMA.* Dec. 2022; 328(24): 2446–2447 DOI: 10.1001/jama.2022.21383.
9. Mukhina SM, Baranova MI, Balykina YuYe. HARPER — shablon protokola po issledovaniyam real'noy klinicheskoy praktiki dlya otsenki effektivnosti lecheniya. Real'naya klinicheskaya praktika dannye i dokazatel'stva. *Dec.* 2022; 2(4): 17–25. DOI: 10.37489/2782-3784-MYRWD-23 Russian.
10. Wang SV, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan. 2023; 32(1): 44–55. DOI: 10.1002/PDS.5507.
11. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF and Campbell UB. A Structured Process to Identify Fit-for-Purpose Study Design and Data to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Uses. *Clin Pharmacol Ther.* Jun. 2023; 113(6): 1235–1239. DOI: 10.1002/cpt.2883.
12. Solodovnikov AG, Sorokina YeYu., Gol'dina TA. Danyye rutinnoy praktiki (real-world data): ot planirovaniya k analizu. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor. 2020; 41(3): 9. DOI: 10.17116/medtech2020410319 Russian.
13. Gatto NM, et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther.* Jan 2022; 111(1): 122–134 DOI: 10.1002/CPT.2466.
14. Wang SV, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* Jan. 2021; 372 s. DOI: 10.1136/BMJ.M4856.