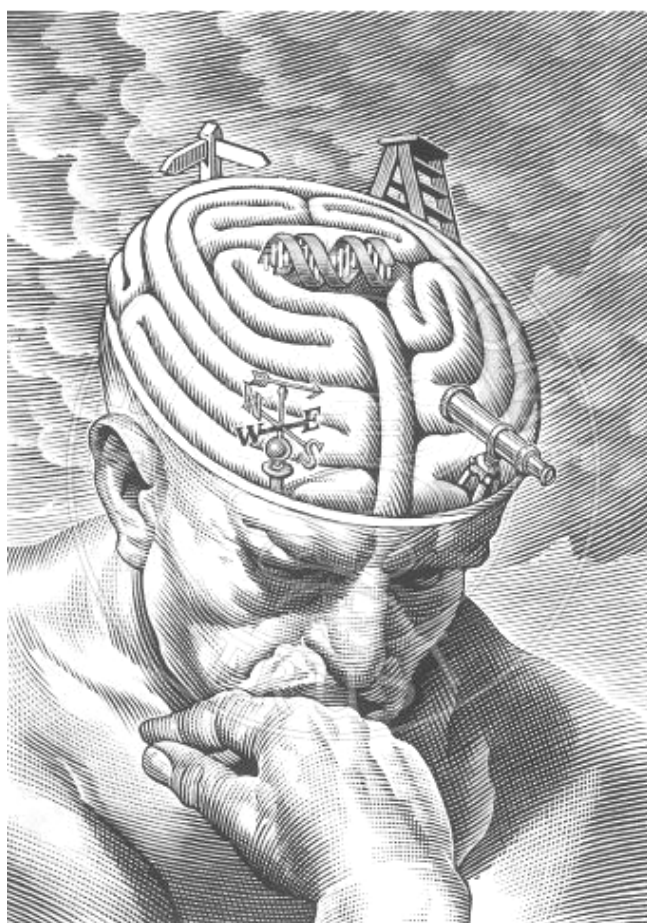


# ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Под общей редакцией  
*член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белоусова*

Россия, Москва, апрель 2005 г.  
Первое издание

# **РЕКОМЕНДАЦИИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ:**

**ЧЛЕНОВ КОМИТЕТОВ ПО ЭТИКЕ  
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ  
РАБОТНИКОВ КОНТРАКТНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ  
СЛУЖАЩИХ РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ  
СПЕЦИАЛИСТОВ НИИ И ВРАЧЕЙ  
ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ И СТУДЕНТОВ**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
спланированы, разработаны и внедряются при непосредственном участии  
Российского общества клинических исследователей ©**



117105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3 «А»  
телефон/факс: (095) 111-51-00  
e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)

Все авторские права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена, сохранена в оперативной системе или передана в любой форме и любыми средствами, в том числе электронными, механическими, фотокопированием, без письменного разрешения издателя – Российского общества клинических исследователей.

# ПРЕДИСЛОВИЕ

*Современный интерес к этико-правовым аспектам биомедицинских исследований с участием человека обусловлен целым рядом причин. Сегодня резко меняются их масштабы, диапазон задач и практика проведения. В последнее время биомедицинские исследования становятся чрезвычайно важными, необходимыми и экономически востребованными. Появляются новые лекарственные препараты, технологии, приборы медицинского назначения и диагностические процедуры. Причём, если раньше защита прав испытуемых при разработке лекарств, процедур, методов лечения или диагностики рассматривалась как защита целостной личности (индивидуума), то теперь уже стало очевидным, что уважение к правам исследуемого подразумевает уважение, как к биологическому материалу, так и к персональным данным. Всё чаще появляется беспокойство широких слоёв общественности о возможных социальных, психологических и материальных последствиях полученной в этих исследованиях информации.*

*В настоящее время темп разработок в биомедицинских исследованиях и информационных технологиях во всём мире растёт, в том числе в России и странах СНГ. Количество разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств, выданных Минздравом РФ в 2004 г. составило 524, из них количество международных мультицентровых – 252, исследования биоэквивалентности – 104, а на клинические исследования российских и зарубежных лекарств пришлось 167 решений.*

*К ним привлекается всё большее число специалистов, организаций, пациентов и добровольцев. Так, например, основными областями применения лекарственных препаратов, изучаемых в клинических исследованиях в 2004 г. в РФ были онкология – 18,9% от общего числа; психиатрия – 18,3; кардиология – 11,1; гастроэнтерология – 8,1 и пульмонология – 7,8%, соответственно. Организаторами клинических исследований лекарственных средств в РФ в 2004 г. преимущественно были контрактные исследовательские организации (42%), отечественные (37%) и зарубежные фармпроизводители (21%). Количество пациентов, участвовавших в клинических исследованиях лекарственных средств в 2004 г. в РФ составило 41 тыс. человек, из них приняло участие в международных мультицентровых – 28,9 тыс., исследованиях биоэквивалентности (добровольцев) – 1,8 тыс., а в клинических исследованиях российских и зарубежных лекарств – 10,2 тыс. человек.*

*По соотношению фаз клинических исследований лекарственных средств в 2004 г. в РФ на I фазу (т.е. на добровольцах), в основном, приходились отечественные препараты (4,4%); на II фазу – международные многоцентровые исследования (22,8%); на III фазу – международные многоцентровые (66,8%) и клинические исследования зарубежных лекарственных средств (50%); на IV фазу – отечественные (61,2%) и зарубежные (42,9%) препараты.*

*Нужно заметить, что проводимые биомедицинские исследования должны также иметь и соответствующее этико-правовое регулирование. Необходимо учитывать, что многие законы, приказы, инструкции и положения, действовавшие на территории бывшего Советского Союза; действующие в современной России и странах СНГ; в известной мере, устарели и требуют приведения их в соответствие с современными международными, в связи с чем, и появилась необходимость в создании настоящих Рекомендаций.*

*Публикуемые Рекомендации подготовлены огромным и опытным коллективом авторов при организационной и финансовой поддержке Российского общества клинических исследователей для России и стран СНГ, поскольку в них пока остались сравнимые правовые, моральные и этические основы проведения биомедицинских исследований на людях.*

*Целью данных Рекомендаций является предоставление материалов в удобной форме для повседневного использования членами Комитетов по Этике (Этических Комитетов), при экспертной оценке биомедицинских исследований; специалистами, занимающимися проведением таких исследований; работающими в клиниках, фармацевтических компаниях, контрактных исследовательских организациях, руководителям научных и клинических проектов, представителям регулирующих органов, научно-исследовательских институтов, Высших Аттестационных Комиссий. Для одних, приведённая информация, хорошо известна, а для других читателей она может стать открытием. Изложенный материал поможет научным сотрудникам, аспирантам, которые хотят начать или уже проводят биомедицинские исследования в соответствии с международными требованиями. Рекомендации подходят и для разработки базовых учебных курсов посвящённых «Биомедицинской этике» в высших учебных заведениях (ВУЗах). Опытным специалистам – членам Комитетов по Этике, клиническим исследователям – изложенная информация позволит расширить кругозор, усовершенствовать научную часть, пополнить юридические знания, понять методологию проведения разнообразных биомедицинских исследований в соответствии с международными стандартами и современными этическими принципами. Рекомендациями могут воспользоваться преподаватели ВУЗов при планировании и проведении учебных занятий.*

*В процессе подготовки данного издания, Рабочей группе, состоящей из 39 специалистов, стало очевидно, что охватить или описать все аспекты этической экспертизы биомедицинских исследований не представляется возможным. Действующее законодательство в области биомедицинских исследований зачастую является несовершенным и требует пересмотра и дополнений. Многие вопросы, обсуждаемые в данных Рекомендациях, являются спорными и отражают мнение отдельных специалистов или пока не нашли должного отражения в действующем законодательстве. Мы предприняли попытку в свободной форме общения обсудить основные морально-этические принципы и положения проведения биомедицинских исследований. В дальнейшем, Рекомендации будут постоянно дополняться, переиздаваться, и по-возможности, смогут перерасти в полноценное Руководство.*

*Рабочая группа, принимавшая участие в составлении данных Рекомендаций, с благодарностью примет любые замечания и помощь в дальнейшем их совершенствовании.*

*Будем надеяться, что первое издание выполнит предписанную ему роль и станет незаменимым подспорьем в Вашей научно-исследовательской работе.*

От имени Рабочей группы

**Юрий Борисович Белоусов**



## СПИСОК РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Асатрян Асмик Георгиевна	<i>Зав. диспансерно-поликлиническим инфекционным отделением НИИЭМ им. Пастера, ответственный секретарь Форума Комитетов по Этике государственных участников СНГ, г. С-Петербург</i>
Афанасьев Борис Владимирович	<i>Д.м.н., проф., зав. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Бабаханян Роберт Вардгесович	<i>Д.м.н., проф., зав. каф. судебной медицины и правопедения, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Бекетов Аскар Сакенович	<i>К.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, декан фармацевтического факультета Западно-Казахстанской государственной медицинской академии им. М. Оспанова, г. Актобе</i>
Белоусов Дмитрий Юрьевич	<i>Научный редактор журнала «Качественная клиническая практика», ответственный за выпуск журнала «Клиническая фармакокинетика», клинический проектный менеджер Российского общества клинических исследователей, г. Москва</i>
Белоусов Юрий Борисович	<i>Член-корр. РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, главный клинический фармаколог МЗ и СР РФ, президент Российского общества клинических исследователей, главный редактор журнала «Качественная клиническая практика», г. Москва</i>
Большаков Олег Петрович	<i>Д.м.н., проф. кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Ботина Анна Вячеславовна	<i>Аспирант кафедры патологической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Грацианская Анна Николаевна	<i>К.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва</i>
Григорьев Виктор Юрьевич	<i>Исполнительный директор Российского общества клинических исследователей, ответственный за выпуск журналов «Качественная клиническая практика» и «Клиническая фармакокинетика», г. Москва</i>
Гуревич Константин Георгиевич	<i>Д.м.н., проф., зав. каф. ЮНЕСКО МГМСУ, сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, сотрудник кафедры химической энзимологии МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва</i>
Гурылева Марина Элисовна	<i>Д.м.н., старший преподаватель кафедры медицинской этики и права, ответственный секретарь Комитета по Этике КГМУ, г. Казань</i>
Гучев Игорь Анатольевич	<i>К.м.н., начальник терапевтического отделения Смоленского военного госпиталя МО РФ, г. Смоленск</i>
Еремченко Любовь Дмитриевна	<i>Ст. м/с отделения реанимации клиники факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член Комитета по Этике СПбГМУ, г. С-Петербург</i>
Ефимцева Татьяна Константиновна	<i>К.м.н., сектор координации и контроля клинических исследований лекарственных средств Государственного фармакологического центра, г. Киев</i>
Завидова Светлана Спартаковна	<i>Эксперт по правовым вопросам Союза профессиональных фармацевтических организаций (СПФО), г. Москва</i>
Иваница Григорий Викторович	<i>К.м.н., старший ординатор I кардиологического отделения 2 Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка МО РФ, г. Москва</i>
Клочков Олег Иванович	<i>Д.м.н., главный терапевт Московского военного округа МО РФ, г. Москва</i>
Кубарь Ольга Иосифовна	<i>Д.м.н., проф., председатель Форума Комитетов по Этике государственных участников СНГ, руководитель клинического отдела НИИЭМ им. Пастера, г. С-Петербург</i>

Лазебник Леонид Борисович	<i>Д.м.н., проф., директор ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва</i>
Леонова Марина Васильевна	<i>Д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, ответственный секретарь Российского общества клинических исследователей, г. Москва</i>
Маликов Алексей Яковлевич	<i>Руководитель отдела доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинской техники СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Мальшева Елена Александровна	<i>Доцент кафедры клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, ответственный секретарь Комитета по Этике РГМУ, г. Москва</i>
Мальцев Владимир Иванович	<i>Д.м.н., проф. кафедры терапии и ревматологии Киевского МАПО им. П.Л. Шупика, руководитель сектора координации и контроля клинических исследований лекарственных средств Государственного фармакологического центра, г. Киев</i>
Медведева Татьяна Георгиевна	<i>К.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член Комитета по Этике СПбГМУ, г. С-Петербург</i>
Мелихов Олег Геннадьевич	<i>К.м.н., председатель Совета Лиги содействия клиническим исследованиям, г. Москва</i>
Мирошенков Павел Владимирович	<i>СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Незнанов Николай Григорьевич	<i>Д.м.н., проф., зав кафедрой психиатрии и наркологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, председатель Комитета по Этике СПбГМУ, г. С-Петербург</i>
Никитин Евгений Николаевич	<i>Юрист, генеральный директор Центра медицинского права, член Комитета по Этике СПбГМУ, г. С-Петербург</i>
Попов Александр Олегович	<i>Юрист Российского общества клинических исследователей, г. Москва</i>
Семернин Евгений Николаевич	<i>К.м.н., доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, член Комитета по Этике СПбГМУ, г. С-Петербург</i>
Сергеева Светлана Васильевна	<i>Специалист отдела доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинской техники СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. С-Петербург</i>
Созинов Алексей Станиславович	<i>Д.м.н., проф., зав. каф. медицинской этики и права, проректор по учебной работе КГМУ, председатель Локального Комитета по Этике, г. Казань</i>
Соколов Андрей Владимирович	<i>Д.х.н., руководитель лаборатории фармакокинетики кафедры клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва</i>
Стеценко Семен Григорьевич	<i>Д.ю.н., капитан медицинской службы, кафедра терапии, начальник научно-исследовательской лаборатории ГИУВ МО РФ, г. Москва</i>
Сторожаков Геннадий Иванович	<i>Член-корр. РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, проректор по учебной работе РГМУ, председатель Комитета по Этике РГМУ, г. Москва</i>
Фабрикант Екатерина Георгиевна	<i>К.м.н., специалист отдела международных связей МГМСУ, г. Москва</i>
Шляхто Евгений Владимирович	<i>Член-корр. РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, гл. редактор журнала «Артериальная гипертензия», г. С-Петербург</i>
Юдин Борис Григорьевич	<i>Член-корр. РАН, д.ф.н., проф., заведующий отделом Института философии РАН, гл. редактор журнала «Человек», г. Москва</i>

# СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

<b>CIOMS</b>	<i>Council for International Organization of Medical Sciences, Международный совет медицинских научных обществ</i>
<b>CRO</b>	<i>Контрактные исследовательские организации</i>
<b>DAA</b>	<i>Drug amendment act, Правила проведения медицинских экспериментов по испытанию лекарственных средств</i>
<b>EFGCP</b>	<i>European Forum for Good Clinical Practice, Европейский Форум по Качественной Клинической Практике</i>
<b>FAHCT</b>	<i>The Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy, Фонд для аккредитации терапии гемопоэтическими клетками, США</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and drug administration, Управление по пищевым продуктам и лекарствам</i>
<b>GCP</b>	<i>Good Clinical Practice, Качественная клиническая практика</i>
<b>GLP</b>	<i>Good Laboratory Practice, Качественная лабораторная практика</i>
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practice, Качественная производственная практика</i>
<b>GSP</b>	<i>Good Statistics Practice, Качественная статистическая практика</i>
<b>GTP</b>	<i>Good Tissue Practice, Качественная Трансплантационная Практика</i>
<b>ICH GCP</b>	<i>ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP, Международные гармонизированные трёхсторонние правила GCP</i>
<b>IRB</b>	<i>Institutional Review Board, Институтский наблюдательный совет (США), аналог Комитета по Этике</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health, Национальные институты здоровья США</i>
<b>SIDCER</b>	<i>Strategic Initiative for developing Capacity for Ethical Review, Стратегическая инициатива развития возможностей для этической экспертизы</i>
<b>UNAIDS</b>	<i>The Joint United Nations Programs on HIV/AIDS, Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД</i>
<b>AABB</b>	<i>Американская ассоциация банков крови</i>
<b>ACK</b>	<i>Собственные аутологичные клетки</i>
<b>БМИ</b>	<i>Биомедицинские исследования</i>
<b>ВИЧ</b>	<i>Вирус иммунодефицита человека</i>
<b>BMA</b>	<i>Всемирная Медицинская Ассоциация</i>
<b>BMC</b>	<i>Военно-морские силы</i>
<b>ВОЗ</b>	<i>Всемирная организация здравоохранения (WHO)</i>
<b>ВС</b>	<i>Вооружённые силы</i>
<b>ВУЗ</b>	<i>Высшее учебное заведение</i>
<b>ИРК</b>	<i>Индивидуальная Регистрационная Карта</i>
<b>ИС</b>	<i>Информированное согласие</i>
<b>ККП</b>	<i>Качественная клиническая практика (GCP)</i>
<b>КЭ</b>	<i>Комитет по Этике, Этический Комитет</i>
<b>ЛПУ</b>	<i>Лечебно-профилактические учреждения</i>
<b>МВД</b>	<i>Министерство внутренних дел РФ</i>
<b>МЗ и СР РФ</b>	<i>Министерство здравоохранения и социального развития РФ</i>
<b>МО</b>	<i>Министерство обороны</i>
<b>МПА СНГ</b>	<i>Межпарламентская Ассамблея государств-участников СНГ</i>
<b>МСК</b>	<i>Мезенхимальные стволовые клетки</i>
<b>МЧС</b>	<i>Министерство по чрезвычайным ситуациям</i>
<b>НЯ</b>	<i>Нежелательные явления</i>
<b>ОМС</b>	<i>Обязательное медицинское страхование</i>
<b>ООН</b>	<i>Объединённая организация наций</i>
<b>РМА</b>	<i>Российская Медицинская Ассоциация</i>
<b>РФ</b>	<i>Российская Федерация</i>
<b>СК</b>	<i>Стволовые клетки</i>
<b>СНГ</b>	<i>Содружество Независимых Государств</i>
<b>СНнП</b>	<i>Санитарные нормы и правила</i>
<b>СНЯ</b>	<i>Серьёзные Нежелательные Явления</i>
<b>СОП</b>	<i>Стандартные Операционные (рабочие) Процедуры</i>
<b>СПИД</b>	<i>Синдром приобретённого иммунодефицита</i>
<b>ФГК</b>	<i>Фармакологический государственный комитет</i>
<b>ФЗ</b>	<i>Федеральный Закон</i>
<b>ФК</b>	<i>Фетальные стволовые клетки</i>
<b>ФКЭ СНГ</b>	<i>Форум Комитетов по Этике государств-участников СНГ</i>
<b>ЭКО</b>	<i>Экстракорпоральное оплодотворение</i>
<b>ЭСК</b>	<i>Эмбриональные стволовые клетки</i>
<b>ЮНЕСКО</b>	<i>Организация Объединённых Наций по вопросам образования, науки и культуры</i>

# СОДЕРЖАНИЕ

		№№ стр.
Предисловие.....		3-4
Список рабочей группы.....		5-6
Список принятых сокращений.....		7
Содержание.....		8
<b>Часть I.</b>	<b>Введение в биомедицинскую этику.....</b>	<b>9-21</b>
	Глава 1. <i>История системы защиты прав испытуемых.....</i>	<i>9-11</i>
	Глава 2. <i>Этическое и правовое обеспечение биомедицинских исследований с участием человека.....</i>	<i>12-13</i>
	Глава 3. <i>Документы, регламентирующие этические нормы проведения биомедицинских исследований с участием человека.....</i>	<i>13-18</i>
	Глава 4. <i>Культуральные особенности биомедицинских исследований.....</i>	<i>18-21</i>
<b>Часть II.</b>	<b>Этические принципы проведения биомедицинских исследований.....</b>	<b>22-39</b>
	Глава 1. <i>Разграничение и взаимосвязь медицинской практики и исследования.....</i>	<i>22</i>
	Глава 2. <i>Практическое применение этических принципов.....</i>	<i>23-24</i>
	Глава 3. <i>Основные принципы этической оценки исследований на людях.....</i>	<i>25-39</i>
<b>Часть III.</b>	<b>Создание и деятельность Комитетов по Этике.....</b>	<b>40-54</b>
	Глава 1. <i>История создания, юрисдикция, международное сотрудничество.....</i>	<i>40-42</i>
	Глава 2. <i>Практические рекомендации по созданию Устава (Положения) Комитета по Этике.....</i>	<i>43-45</i>
	Глава 3. <i>Стандартные операционные процедуры.....</i>	<i>45-54</i>
<b>Часть IV.</b>	<b>Этическая оценка методик проведения исследований.....</b>	<b>55-60</b>
	Глава 1. <i>Фазы клинических исследований лекарственных препаратов.....</i>	<i>55-56</i>
	Глава 2. <i>Дизайн исследований и этическая оценка методик проведения биомедицинских исследований.....</i>	<i>56-59</i>
	Глава 3. <i>Плацебо в клинических исследованиях лекарственных средств.....</i>	<i>59-60</i>
<b>Часть V.</b>	<b>Информированное согласие.....</b>	<b>61-64</b>
<b>Часть VI.</b>	<b>Вопросы страховой защиты участников биомедицинских исследований.....</b>	<b>65-69</b>
<b>Часть VII.</b>	<b>Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека.....</b>	<b>70-92</b>
	Глава 1. <i>Обзор биомедицинских исследований.....</i>	<i>71-72</i>
	Глава 2. <i>Исследования поведения человека.....</i>	<i>72-74</i>
	Глава 3. <i>Испытания вакцин.....</i>	<i>74-76</i>
	Глава 4. <i>Исследования в области СПИД/ВИЧ.....</i>	<i>77-83</i>
	Глава 5. <i>Исследования генетики человека.....</i>	<i>83-92</i>
<b>Часть VIII.</b>	<b>Особо уязвимые группы населения.....</b>	<b>93-147</b>
	Глава 1. <i>Человеческие эмбрионы и искусственно оплодотворённые женщины.....</i>	<i>93-100</i>
	Глава 2. <i>Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста.....</i>	<i>100-104</i>
	Глава 3. <i>Научные исследования с участием детей.....</i>	<i>104-115</i>
	Глава 4. <i>Исследования на здоровых добровольцах, студентах и служащих.....</i>	<i>115-117</i>
	Глава 5. <i>Исследования на людях, находящихся в критическом состоянии, и на смертельно больных пациентах.....</i>	<i>117-121</i>
	Глава 6. <i>Исследования на представителях этнических меньшинств.....</i>	<i>121-122</i>
	Глава 7. <i>Исследования биоэквивалентности на добровольцах.....</i>	<i>123-125</i>
	Глава 8. <i>Исследования на людях с нарушениями психики и органов чувств.....</i>	<i>125-129</i>
	Глава 9. <i>Исследования на пожилых людях.....</i>	<i>129-131</i>
	Глава 10. <i>Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток.....</i>	<i>131-138</i>
	Глава 11. <i>Исследования на военнослужащих.....</i>	<i>138-147</i>
<b>Часть IX.</b>	<b>Проведение исследований на биомоделях и на лабораторных животных.....</b>	<b>148-153</b>
Литература.....		154-156



# ЧАСТЬ I

## ВВЕДЕНИЕ В БИМЕДИЦИНСКУЮ ЭТИКУ

### Глава 1.

#### История системы защиты прав испытуемых

С давних времён известен интерес человечества к проблеме испытания лекарственных средств. Необходимость их изучения не вызывала и не вызывает сомнений, но при разработке и апробации новых терапевтических средств всегда решались две задачи, зачастую противоречащие друг другу:

- 1) получение достоверных сведений об эффективности и безопасности лекарственного средства или медицинского вмешательства; и
- 2) защита испытуемых – отсутствие риска для участников эксперимента.

Древнеримский учёный *Цельс* (30 г. до н.э. – 45 г. н.э.) обсуждал вопрос: «*Допустимо ли экспериментирование на животном и на человеке?*», и пришёл к выводу, что из научных соображений такие эксперименты не целесообразны, поскольку страдания искажают результаты. Другие учёные придерживались иного мнения и эксперименты проводили, например, *Эразистрат* (III в. до н.э.) экспериментировал на рабах и животных. Его современник *Птолимей* (III в. до н.э.), проводя эксперименты, настаивал на том, чтобы при испытании нового лекарства на осуждённых преступниках было получено их согласие.

В XVI веке *А.Везалий* «ради наших богословов» оговаривал возможность проводить исследования только на трупах и бессловесных животных.

В истории того же XVI века имеется совершенно иной факт: когда французский король *Генрих II* на турнире получил удар копьём в глаз, врачи подвергли такому же ранению четырёх приговорённых преступников для изучения раны и выработки приёмов оказания помощи. Жизнь обычного смертного – ничто по сравнению с жизнью и здоровьем правителя, так было в феодальной Европе.

Позже, в 1869 г. в знаменитых «Лекциях по экспериментальной физиологии» основоположник современной экспериментальной физиологии *Клод Бернар* писал: «*В наше время этика справедливо осудила бы самым решительным образом всякий опыт на человеке... Так как мы не должны оперировать на человеке, приходится экспериментировать на животных. ...Мы не можем экспериментировать на больных, которые веряют себя нам, потому что мы рисковали бы их убить вместо того, чтобы их вылечить... Наука прежде всего должна уважать человеческую жизнь*».

В 1903 г. *А. Молль* в фундаментальной работе «Врачебная этика» говорил о том, что рано или поздно клинические нововведения надо применять на первых больных и при этом нужно получить согласие больного на медицинские опыты. Причём, *А. Молль* определял, что поскольку согласие предполагает определённый уровень развития, то предпочтительнее проводить опыты на людях интеллигентных, а лучше на медиках.

До XX века этические вопросы медицинской и исследовательской деятельности зависели лишь от совести врачей, при недобросовестности которых имели место факты глобальных нарушений этики с серьёзнейшими последствиями для здоровья людей. В XX столетии печально известны испытания времён второй мировой войны на узниках фашистских концлагерей, исследования на психически больных в некоторых странах Европы, порицаемое общественностью 40-летнее исследование естественного течения сифилиса на чернокожем населении городка Таскеги (штат Алабама, США, 1933-1972 гг.). В последнем, на протяжении 40 лет! больным искусственно не назначалось необходимого лечения, несмотря на то, что существовали эффективные средства. Спустя годы, в апреле 1997 г. президент *Билл Клинтон* принёс им официальные извинения правительства США за государственную поддержку этого исследования.

Жив в памяти людей факт проведения в США эксперимента по введению раковых клеток 22-м умственно невменяемым пациентам больным раком с целью проверки гипотезы об особенностях иммунной системы у больных этим заболеванием, как и введение чистого штамма вируса гепатита умственно отсталым детям интерната в США, штат Нью-Йорк с целью оценки последствий.

Классическим примером нарушения этики эксперимента является начало применения в 1937 г. без предварительных токсикологических исследований детской лекарственной формы сульфаниламидов на основе этиленгликоля. После поверхностной органолептической проверки фирма М.Е. Massengill (штат Оклахома) выпустила в аптечную сеть новую детскую форму, сладкую и приятную на вкус, в результате применения которой было зафиксировано 107 смертельных случаев.

И, наконец, широко известный пример с талидомидом. В 1959-1961 гг. ФРГ и некоторые другие страны Европы пострадали от применения беременными женщинами этого снотворного препарата, что привело к рождению только в ФРГ более 10 тысяч больных детей с редуцированными конечностями, половина из которых погибли.

Таким образом, историей накоплен достаточно большой опыт неблагоприятных последствий необдуманных экспериментов, который подтверждает необходимость регулирования этой сферы деятельности.

Первый протокольный эксперимент провёл в 1796 г. *Дженнер Эдвард*, основоположник вакцинации. Он ввёл своему первенцу и детям соседей безопасную для человека «свиную» и «коровью» оспу и доказал её протективное действие против «человеческой» оспы. Опыты он повторил на себе, английской королеве и на многих других людях.

В 1805 г., на 40 лет раньше появления ингаляционного наркоза, японский хирург *Сейшу Ханаока* стал применять при операциях изобретённый им энтеральный наркоз тусусенаном, состоящим из смеси 6 алкалоидов. Внедрению его в клинику предшествовали протокольные эксперименты на животных с выявлением дозо-зависимого эффекта, изобретение эффективного антидота (это на 2 века опередило идею активного прерывания анестезии). Первые эксперименты исследователь провёл на своей жене.

Вообще, многие эксперименты учёные проводили на себе. Так, изобретатель наркоза закисью азота *Уэллс Хорас* в 1844 г. подверг себя удалению здорового зуба, чтобы убедиться в эффективности анестезии, *Минх Г.Н.* на себе доказал механизм передачи возвратного тифа комарами, *Самойлович Д.С.* – эффективность дезинфекционных мероприятий при обработке одежды больных чумой и таких примеров можно привести сотни.

К XX-му веку общество осознало необходимость установления правовых рамок в медицинской сфере, при апробации фармацевтической продукции, для защиты прав её потребителей. Первым юридическим документом, регулирующим проведение экспериментов на людях, был указ, изданный в Пруссии в 1900 г., и содержащий инструкции для директоров больниц.

Ещё в 1914 г. Верховный Суд США поддержал определение о том, что хирург, выполняющий, операцию без согласия больного совершает «*физическое насилие, по которому он обязан возместить ущерб*».

В 1938 г. в США был принят Закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, согласно которому ни один лекарственный препарат или лекарственная форма не могли быть разрешены к применению без разрешения Food and drug administration (FDA) – специальной государственной структуры, отвечающей за качество продаваемых в стране пищевых продуктов и лекарств. Позже, в 1962 г., в США под давлением FDA был принят закон, определяющий правила проведения медицинских экспериментов по испытанию лекарственных средств – Drug amendment act (DAA).

Современная мировая история защиты прав испытуемых начинается с Нюрнбергского кодекса (1947 г.), разработанного для Нюрнбергского военного трибунала в качестве стандарта, на основе которого проводились судебные заседания по экспериментам над людьми, осуществлёнными нацистами. Основные принципы этого документа и сегодня определяют

этическую сторону проведения исследований. Первая статья кодекса провозглашает неотъемлемость добровольного согласия людей, привлекаемых в качестве испытуемых. Таким образом, добровольное согласие на участие в исследованиях, является краеугольным камнем этической стороны данной проблемы. В Кодексе детально расшифровывается это положение, учитываются: возможность принятия такого решения, свобода от принуждения, понимание возможных рисков и выгод. В документе содержится требование минимизировать все возможные риски и ущерб, даётся определение соотношения риск/польза, отмечается, что проводить исследования должны квалифицированные исследователи на основе оптимального Протокола исследования. Испытуемые должны иметь право отказаться от дальнейшего участия в исследованиях в любое время.

В 1963 г. Британская Медицинская Ассоциация объявила об ответственности врача за проведение эксперимента, было регламентировано, что врач до эксперимента должен задать себе следующие вопросы: *Знает ли больной, что я собираюсь с ним делать? Могу ли я полностью объяснить ему риск, которому собираюсь его подвергнуть? Уверен ли я, что его согласие является свободным? Выполнил бы я эту процедуру, если бы ей подвергались мои жена или дети?* Только после положительного ответа на эти вопросы врач имел право приступить к своим исследованиям.

В 1964 г. в Хельсинки (Финляндия) на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциацией (ВМА) была принята Декларация: *«Рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования»*. Эта Декларация затем была несколько раз обновлена – последний раз на 52-й Генеральной ассамблее ВМА, Эдинбург (Шотландия), октябрь 2000 г. Хельсинкская Декларация проводит разграничение между терапевтическими и нетерапевтическими исследованиями, о которых будет рассказано далее. Страны Европы, Австралия, Япония также приняли соответствующие законы для своих стран на основе Хельсинкской Декларации ВМА и, таким образом, в каждой стране появились особые правила и требования.

В 1977 г. в США появился специальный, но неудачный термин GCP (Good Clinical Practice), который не имеет точного перевода на русский язык, как и на другие языки. В России принят термин «Качественная Клиническая Практика», приравненный по смыслу к GCP. Под ним понимают свод нормативов и правил, которые определяют цивилизованное проведение испытания лекарственных средств, обеспечивая надёжность полученных данных, этическую и правовую защиту испытуемых, конфиденциальность информации. Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся современные клинические испытания, анализируются и обобщаются их результаты.

После внедрения GCP для регистрации лекарственного средства в каждой развитой стране фармацевтической кампании необходимо было организовывать новые клинические испытания с учётом специфики их законодательства, что вело к значительному удорожанию лекарственного средства за счёт этих вложений и удлинению времени внедрения лекарственного препарата в практику. Для устранения этого неудобства в 1989 г. Скандинавские страны объединились и приняли унифицированные правила клинических испытаний для северных стран (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991 г. страны Европейского экономического сообщества утвердили общие правила для всего Содружества (European guidelines for GCP). Затем последовало несколько встреч в различных странах для разработки общемирового соглашения в этом вопросе и, наконец, в 1997 г. после проведения ряда конференций были подписаны «Международные гармонизированные трёхсторонние правила GCP» (ICH GCP), которые с 1997 г. начали действовать в США, Европейском Союзе, Японии. В РФ правила GCP появились в лишь 1999 г. (ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29 декабря 1998 г.). 19.06.2003 появился приказ «Об утверждении правил клинической практики в РФ» в соответствии с ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. №86-ФЗ (с изменениями и дополнениями) и положением о МЗ РФ, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 29.04.2002 №284.

## Глава 2.

### Этическое и правовое обеспечение биомедицинских исследований с участием человека

Проблема биомедицинских исследований с участием человека как объекта эксперимента сегодня является ключевой, занимает центральное положение в биоэтике. Это связано, в первую очередь, с масштабами таких исследований, рост которых обусловлен научно-техническим прогрессом, а также с изменениями в их правовом обеспечении. Меняется и идеология эксперимента. Если раньше акцент при проведении исследований на человеке делался на неизбежности риска для субъекта эксперимента, а, следовательно, обязанность корректного экспериментатора заключалась в снижении этого риска, то в конце XX – начале XXI века всё чаще начинает приниматься во внимание и возможная польза для участника эксперимента, прежде всего с точки зрения доступности самого современного (но, возможно, не достигаемого из-за дороговизны) лечения, доступа к препарату, отсутствующему в аптечной сети. Теперь этика эксперимента должна включать не только защиту прав особо уязвимых контингентов (детей, беременных и кормящих матерей, лиц с ограниченными умственными способностями, военнослужащих), но и оценку справедливого и равного доступа к открывающимся в результате такого исследования возможностям терапии (например, испытанию препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа).

Первоначально, согласно ключевому этическому документу, регламентирующему проведение биомедицинских исследований с использованием человека в качестве объекта, Нюрнбергскому кодексу 1947 г., такое исследование допускалось только в случае, если не существует иного пути получения важных научных знаний, то есть, в крайнем случае. Сегодня, хотя эта норма и фигурирует в международных документах, регламентирующих проведение биомедицинских исследований, в частности, в Дополнительном протоколе к Конвенции по биоэтике Совета Европы, относящимся к биомедицинским исследованиям, они уже не рассматриваются как экстремальное событие. В число исследований в участием человека сегодня входят крупномасштабные эпидемиологические проекты, исследования с использованием ранее полученного биологического материала (крови, изъятых тканей и органов, генетического материала), изучение психологического состояния людей. В этом случае понятие риска для испытуемых из плоскости непосредственно причиняемого здоровью вреда перемещается в плоскость возможного ущерба в связи с не санкционированным и не корректным использованием полученной информации, что не менее важно, чем физический ущерб, может привести к дискриминации.

Защите прав испытуемых посвящена работа Комитетов по Этике (КЭ) различных стран, одобряющих или не одобряющих медицинские, социологические, эпидемиологические, психологические и другие исследовательские проекты. Всё чаще экспертизе и испытаниям по Протоколам исследований, первоначально разработанным и принятым для лекарственных средств, подвергаются биологически активные добавки к пище, косметические средства, пищевые продукты, приборы и материалы, используемые в повседневной практике и быту.

Последние десятилетия привнесли в практику биомедицинских исследований увеличение числа непосредственных сторон-участников. В прошлом их было двое: экспериментатор – он же врач, и объект эксперимента – он же пациент. При этом, интерес пациента – получить достойную медицинскую помощь (профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную), и обязанность врача – её оказать, совпадали, а задача экспериментатора – получить новые знания, порой оказывалась в противоречии с первыми. Степень соответствия проводимого медицинского исследования этическим требованиям зависела от совести исследователя-врача. Об этом в самом начале XX века писал *В.Вересаев* в «Записках врача». Он фактически отмечал наличие конфликта интересов и неэффективность его внутрикorporативного урегулирования, предлагал

вовлечение общественности в процесс защиты пациентов, участвующих в медицинских опытах.

Такое регулирование было предложено и сегодня осуществляется под эгидой Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), созданной в 1947 г. и объединяющей национальные врачебные ассоциации более 60 государств, разрабатывающая его принципы, нормы и механизмы.

Сегодня в биомедицинские исследования вовлечены не только исследователь и пациент, но и спонсор (часто это фармацевтическая компания, разработавшая испытываемое лекарственное средство), контрактно-исследовательская организация (CRO) и т.д. Их интерес *a priori* не совпадает с интересом объекта исследования, а значит, задача регуляторных органов привести их в соответствие, сделав возможным получение прибыли только в том случае, когда компанией произведен действительно эффективный и безопасный препарат и его испытание проведено в соответствии с грамотно и этично составленным Протоколом (Программой) исследования.

Поскольку, современные биомедицинские исследования проводятся крупномасштабно, во множестве центров, они затрагивают интересы не одного человека и не в одной страны. Появляются проблемы, связанные с тем, что «богатые» страны переносят биомедицинские исследования в другие, более «бедные», а результаты используют у себя, поскольку для бедных стран новшества оказываются недоступными с экономической позиции. Для искоренения подобных несправедливостей медицинская общественность приняла ряд мер: Хельсинкская Декларация ВМА 2000 г. и дополнительный протокол Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. требуют *учёта интересов жителей тех стран, на территории которых проводилось исследование, и жители которых участвовали в биомедицинских исследованиях в качестве испытуемых.*

### Глава 3.

## Документы, регламентирующие этические нормы проведения биомедицинских исследований с участием человека

Проблемой этического и правового регулирования биомедицинских исследований занимается целый ряд международных организаций. Это ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совет Европы, Европейский Союз, ВМА, Международный совет медицинских научных обществ (CIOMS) и другие. Принятые этими организациями документы играют важную роль в определении норм и правил биомедицинских исследований.

Нормы проведения исследований с участием человека базируются на положениях Нюрнбергского кодекса, принятого в 1947 г. Он потребовал осознанного согласия субъекта на эксперимент, возможности отказа и выхода из исследования на любом его этапе, минимизации риска для пациента, предъявил требование к квалификации исследователя.

Одним из первых и весомых документов этического плана стала Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) «*Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях на людях*», принятая в 1964 г. и после этого неоднократно подвергавшаяся переработке в связи с прогрессом биомедицинских наук и расширением масштабов исследований, а также развитием института этической экспертизы исследовательских проектов. Последняя редакция Декларации была принята в 2000 г. Её основные положения нашли воплощение в национальных законодательствах ряда стран. Согласно этому документу, биомедицинские исследования на людях должны базировать на результатах экспериментов на животных и данных научной литературы, должны проводиться квалифицированными врачами-исследователями, обязательно должно быть получено одобрение Комитета по Этике на основе предоставления ему полной информации об исследовании и доступа его к мониторингованию хода исследования. Ответственность за состояние здоровья испытуемых всегда несёт врач независимо от получения добровольного

согласия пациента на эксперимент, польза и риск эксперимента должны быть сопоставимы, если же риск превышает потенциальные выгоды для пациента, эксперимент должен быть остановлен, поскольку интересы испытуемого всегда остаются выше интересов науки. Предусмотрена ответственность экспериментатора за точность публикуемых материалов и соблюдение прав испытуемых, обязанность публикации как положительных, так и отрицательных результатов, защита лиц, не способных дать своё согласие на исследование путём получения такого согласия у законных представителей при одобрении самих пациентов. В документе имеется требование получения пользы теми группами населения или популяциями, на которых это исследование проводилось, определён объём информации, предоставляемый пациенту для получения информированного согласия, регламентируется использование плацебо только в случаях, когда не существует эффективных методов профилактики, диагностики и лечения, с которыми сравнение было бы корректно. Сфера этической регуляции, согласно этому документу, распространяется на биоматериалы человеческого происхождения и на персональные данные о пациенте.

Этика эксперимента косвенно определяется также и такими документами ВМА, как Женевская декларация (1948 г.), Международный кодекс медицинской этики (1983 г.), Двенадцать принципов предоставления медицинской помощи в любой национальной системе здравоохранения (1983 г.) согласно которым врач обязуется следовать идеалам гуманности, по совести и с достоинством выполнять свой долг, действовать только во благо пациента, не наносить вреда, в интересах больного назначать любое лечение адекватное с точки зрения современных стандартов. Декларация о проекте «Геном человека» ВМА (1992г.) остро ставит вопрос об этико-правовой стороне экспериментов. После проведения картирования генов, когда открылись пути для понимания генетической патологии и возможной их профилактики, встал вопрос о возможности использовании генетической информации в немедицинских целях, дискриминации при медицинском страховании и устройстве на работу, угрозе евгеники. Медицинское сообщество встаёт на защиту конфиденциальности информации, требует проведения исследований только на основе полной информированности пациентов и добровольного информированного согласия.

Одной из структур, действующей в рамках Совета Европы, является Руководящий комитет по биоэтике, который разрабатывает документы, впоследствии утверждаемые Парламентской ассамблеей и Комитетом министров Совета Европы. Документы Совета Европы могут различаться по своему юридическому статусу. Это могут быть резолюции, рекомендации, мнения Парламентской ассамблеи по различным вопросам, декларации принципов и, наконец, конвенции. Именно конвенции обладают наибольшей юридической силой – каждая страна-член Совета Европы должна, как скоро она подписывает ту или иную конвенцию, в течение нескольких ближайших лет привести в соответствие с ней своё внутреннее законодательство.

Юридическим документом, регулирующим биомедицинские исследования, является Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенция о правах человека и биомедицине, принятая в Овьедо (Испания) в 1997 г. Ради краткости её часто называют Конвенцией о биоэтике.

Этот документ обязателен для исполнения всеми членами этой организации (в том числе и Россией) после его ратификации. В нём имеется норма, запрещающая проведение исследований на человеческих эмбрионах (а дополнительный протокол 1998 г. запрещает клонирование человека), требующая бережного отношения к геному человека (запрет дискриминации по признаку генетического наследия, ограничение вмешательства в геном человека только профилактическими, диагностическими и терапевтическими целями и при соблюдении условия сохранности генома наследников данного человека, запрет выбора пола будущего ребенка за исключением случаев, когда это делается для предотвращения наследования им заболевания, связанного с полом), а также запрещающая торговлю органами и частями человеческого тела, определена тактика поведения врача, который в экстренной (чрезвычайной) ситуации не может получить согласие пациента или его

представителя на медицинское вмешательство, а именно действие в наилучших интересах пациента с учётом пожеланий, выраженных им заранее.

Самый последний документ, появившийся в этой области – Дополнительный протокол к Конвенции Совета Европы о биомедицине и правах человека, касающийся биомедицинских исследований. Он готовился на протяжении пяти лет и был открыт для подписания 25 января 2005 г. Текст протокола можно найти на сайте Совета Европы по адресу: [www.coe.int/T/E/Legal\\_affairs/Legal\\_cooperation/Bioethics/Activities/Biomedical\\_research/Protocol](http://www.coe.int/T/E/Legal_affairs/Legal_cooperation/Bioethics/Activities/Biomedical_research/Protocol).

Нисколько не умаляя значимости Хельсинкской Декларации, отметим, тем не менее, что она не является юридически обязывающим документом, о чём свидетельствует как то, что она принята международной негосударственной организацией, так и само её именование как Декларации, т.е. документа, лишь провозглашающего некоторые нормы и принципы. Что касается Дополнительного протокола о биомедицинских исследованиях, как и самой Конвенции о биомедицине и правах человека, то эти документы как раз и носят юридически обязывающий характер для стран-членов Совета Европы.

По состоянию на 25 января 2005 г. Конвенцию подписали 31 из 46 входящих в Совет Европы стран, а 19 стран из числа подписавших уже ратифицировали её. Из числа ведущих европейских стран Конвенцию не подписали Великобритания, Германия и Россия. При этом с точки зрения Великобритании некоторые нормы Конвенции (касающиеся, в частности, проведения исследований на человеческих эмбрионах) представляются слишком «жёсткими». С точки зрения Германии, напротив, нормы конвенции (в частности, относящиеся к защите в исследованиях тех испытуемых, которые не в состоянии дать компетентное согласие) представляются чересчур «мягкими», не обеспечивающими должный уровень защиты прав и достоинства человека.

Что касается России, то, насколько нам известно, официальные лица пока не высказывались о каких-либо принципиальных возражениях против текста Конвенции. Более того, на весьма высоких форумах, таких, как парламентские слушания в Госдуме и т.п., принимались решения о необходимости присоединиться к Конвенции. К сожалению, в силу каких-то бюрократических причин такое решение до сих пор так и не было принято. В результате российские граждане лишены важного правового инструмента по защите своих прав в такой бурно развивающейся и приобретающей всё большую значимость сфере, как применение современных биомедицинских технологий.

Надо сказать, что большинство норм Конвенции уже так или иначе отражено в Российском законодательстве. Наиболее заметное и весьма печальное исключение в данном отношении, увы, представляет именно проблематика биомедицинских исследований. Этой проблематике посвящён специальный раздел Конвенции, основной мотив которого – необходимость принятия всех мер, требующихся для защиты людей – участников исследований (включая и тех, кто не способен самостоятельно дать согласие на участие в исследовании), а также эмбрионов *in vitro*, коль скоро национальное законодательство разрешает проводить эксперименты над ними.

Нормы, изложенные в этом разделе, развиваются и детализируются в Дополнительном протоколе к Конвенции, который всецело посвящён проблематике биомедицинских исследований. В этой связи следует отметить, что согласно статье 31 Конвенции, могут заключаться дополнительные протоколы, направленные на применение и развитие изложенных в ней принципов в конкретных областях. При этом каждый протокол обладает той же юридической силой, что и сама Конвенция.

Ранее уже были разработаны и открыты для подписания и ратификации два Дополнительных протокола – один, принятый в 1998 г., налагает запрет на клонирование человека. Другой протокол, касающийся трансплантации органов и тканей человека, был открыт для подписания странами-членами Совета Европы в январе 2002 г. Кроме того, на разных стадиях разработки в Руководящем комитете по биоэтике находятся и другие протоколы.

Дополнительный протокол о биомедицинских исследованиях охватывает весь диапазон таких исследований, коль скоро они проводятся с применением *медицинского вмешательства*. При этом, согласно статье 2, под вмешательством понимается, во-первых, физическое вмешательство и, во-вторых, любое другое вмешательство, поскольку оно связано с риском для психического здоровья испытуемого. Тем самым в сферу этического и правового регулирования вводится широкий спектр вмешательств, порой весьма рискованных, которые раньше оставались за пределами рассмотрения.

Вместе с тем протокол не охватывает исследования, выполняемые на изъятых у человека биологических материалах, а также исследования, проводимые на основе персональных данных. В отношении этих исследований Руководящий комитет по биоэтике готовит специальный документ. Кроме того, протокол не распространяется на исследования, проводимые на эмбрионах *in vitro*. Эти исследования предполагается рассмотреть в другом документе, который будет специально посвящён защите человеческих эмбрионов и зародышей. Вместе с тем протокол распространяется на исследования, проводимые на эмбрионах *in vivo*.

Общие принципы проведения биомедицинских исследований таковы: интересы и благополучие испытуемого должны превалировать над исключительными интересами общества или науки; подтверждается принцип свободы исследования, но при условии, что оно проводится в соответствии с положениями настоящего протокола и других правовых норм, направленных на защиту человеческого существа. Далее, исследование может проводиться только в том случае, если нет сравнимых по эффективности альтернатив; выгоды для испытуемого должны превышать риск, которому он подвергается; если же участие в исследовании вообще не несёт прямой выгоды испытуемому (так называемые нетерапевтические исследования), то риск не должен превышать некоторого уровня, определяемого как приемлемый.

Протокол содержит весьма жёсткие правовые нормы по защите здоровья, прав и достоинства испытуемых. Прежде всего – это ***необходимость этической экспертизы каждого исследовательского проекта***, коль скоро намечаемое исследование будет проводиться с участием людей в качестве испытуемых. В этом отношении протокол идёт дальше, чем любой из ныне действующих международных документов: в приложении к нему перечисляется 20 (!) пунктов информации, которая в обязательном порядке должна быть представлена независимому Комитету по Этике (КЭ), проводящему экспертизу проекта. Этот обширный перечень завершается таким положением: *«Комитет по Этике может затребовать дополнительную информацию, необходимую для оценки исследовательского проекта»*.

Второе принципиальное требование – ***необходимость***:

- обязательного информирования испытуемого о целях и смысле исследования, о риске, которому он будет подвергаться, о гарантиях его безопасности и о возмещении возможного ущерба, вызванного участием в исследовании, и
- получения добровольного согласия испытуемого.

И здесь протокол идёт дальше любого из существующих международных документов. Так статья 13 содержит 8 пунктов, информация относительно которых в обязательном порядке должна быть представлена испытуемому. В том случае, если предполагается участие в исследовании лиц, которые не в состоянии дать юридически значимое согласие, необходимо разрешение со стороны их законных представителей. Последним должна быть представлена вся та информация, о которой говорится в статье 13.

Отдельный раздел протокола посвящён специфическим ситуациям проведения исследования. Речь в нём идёт об исследованиях в период беременности и грудного вскармливания, исследованиях на лицах, получающих неотложную помощь, и исследованиях на тех, кто лишён свободы. Во всех этих случаях предусматриваются дополнительные меры по защите испытуемых.



В протоколе затрагивается и такая остро дискуссионная проблема, как применение плацебо. Согласно статье 23, часть 3, использование плацебо допустимо только в тех случаях, когда не существует методов, доказавших свою эффективность, или когда неприменение таких методов не влечёт неприемлемого риска или тягот для испытуемого.

Что касается отечественного законодательства в данной области, то здесь, прежде всего, следует сказать о **ст. 21 Конституции РФ**, в которой записано: «... никто не может быть без его согласия подвергнут медицинским, научным и иным опытам». Помимо этого, имеется **ст. 43 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»**, в которой рассмотрен порядок применения новых методов профилактики, диагностики, лечения, лекарственных средств, иммунобиологических препаратов и дезинфекционных средств и проведения биомедицинских исследований. Однако эта статья закона в значительной мере декларативна: хотя в ней и зафиксированы некоторые права граждан, участвующих в биомедицинских исследованиях, она, однако, не содержит каких-либо механизмов реализации и защиты этих прав. Ничего не говорится в ней и о необходимости предварительной этической экспертизы заявок на проведение исследований.

В то же время статья содержит и одну чересчур жёсткую норму, согласно которой дети до 15 лет могут участвовать в испытаниях новых лекарственных препаратов, методов и т.п. *только* по жизненным показаниям. В реальности, конечно, эта норма постоянно нарушается, да иного и быть не может – в противном случае какой бы то ни было прогресс в области профилактики, диагностики и лечения детей был бы просто невозможен. Кроме того, **ст. 29 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»** запрещает привлекать к исследованиям арестованных или осуждённых, хотя, между прочим, существуют ситуации, когда сами эти лица могут получать пользу (например, терапевтический эффект) от участия в исследованиях. В этом отношении, как мы видим, отечественное законодательство расходится с европейским. Заметим, что современные международные нормы допускают – но, конечно, при определённых, чётко сформулированных условиях, – проведение исследований с участием и этих категорий граждан.

Далее существует норма, содержащаяся в **ст. 5 Закона «О психиатрической помощи»**, в которой провозглашается право лица, страдающего психическим расстройством, давать согласие или отказываться от участия в исследованиях (но, между прочим, ничего не говорится о *необходимости* при проведении исследований получать такое согласие, т.е. реально обеспечивать это право). И, наконец, следует назвать ФЗ **«О лекарственных средствах»**, в котором достаточно детализированы нормы, регулирующие испытания новых лекарственных средств. Закон этот, однако, охватывает лишь одну, хотя и чрезвычайно важную – хотя бы в количественном отношении – сферу биомедицинских исследований.

Впрочем, необходимо отметить следующее. Закон, как явствует из его текста, написан исходя из предположения о том, что каждое исследование предваряется экспертизой, проводимой КЭ. Однако ни статус, ни полномочия, ни порядок создания и состав КЭ в Законе никак не прописаны, что порождает немало конфликтов, и нередко весьма острых. Кроме того, этот Закон фактически противоречит **ст. 16 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»**, в которой говорится, что положение о порядке создания и деятельности комитетов (комиссий) по вопросам этики в области охраны здоровья граждан утверждается Государственной Думой РФ. Насколько известно, до сих пор Дума такого положения не принимала; следовательно, ни один из множества действующих в стране КЭ не может считаться законным.

В то же время, эффективно действующим является ведомственный нормативно-правовой акт – стандарт отрасли ОСТ **«Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации»** (1998 г.), в котором определены обязанности всех сторон, принимающих участие в исследовании, порядок и деятельность КЭ в процессе изучения действия лекарственного средства на человека.

Проведение биомедицинских исследований сегодня фактически стало целой индустрией, в которой пересекаются, а нередко и вступают в противоречие, интересы самых разных сторон. Отсутствие надлежащего законодательства, с одной стороны, не позволяет в должной мере защитить испытуемых и, с другой стороны, делает ненадежным в юридическом отношении и позиции всех иных лиц, вовлечённых в эту сферу. Далее, получается, что у нас нет надежного законодательного барьера против «импорта» в Россию таких исследований, которые могут нести угрозу нашим гражданам. В то же время отсутствие развитых структур и механизмов этической экспертизы затрудняет продвижение на мировой рынок достижений отечественной биомедицины.

Таким образом, существующие международные и российские этико-правовые документы позволяют регламентировать проведение клинических исследований. При этом, существует понимание необходимости дальнейшего совершенствования, особенно в нашей стране, нормативной базы медико-биологических исследований с участием человека.

## Глава 4.

### Культуральные особенности биомедицинских исследований

Нередко биомедицинские исследования проводятся без учёта культурных особенностей. Однако с развитием процессов демократизации современного общества, при проведении любых исследований, необходимо исходить из принципов свободы личности, а значит, из принципа уважения к убеждениям индивидуума. Одним из факторов, влияющих на возможное ограничение свободы врача в выборе средств помощи, является религиозно-культуральная среда, в которой было сформировано сознание индивидуума. Без знания культуральных особенностей, невозможно грамотное планирование биомедицинских исследований в такой многоконфессиональной стране как Россия.

Проведение биомедицинских исследований без учёта религиозно-культуральных особенностей индивидуума может привести к крайне негативным последствиям.

#### *Пример 1*

*Визит мусульманина к врачу-стоматологу во время рамадана может закончиться потерей сознания, т.к. во время этого религиозного праздника мусульмане соблюдают строгий пост. Переливание крови без согласия пациента или его родственников даже для спасения жизни является преступлением в некоторых странах, исповедующих Ислам, ряде африканских государств. Нарушение этого правила влечёт за собой уголовную ответственность. В мусульманских странах врачу-мужчине нельзя видеть женское тело без присутствия ближайших родственников.*

Незнание подобных культурально-этническо-религиозных традиций порою приводит к трагическому результату.

#### *Пример 2*

*В США уже в пользу частных лиц завершилось несколько судебных разбирательств, в которых они предъявляли претензии к медикам за нарушение их религиозных прав. Изначально врачи ООН потерпели фиаско при проведении программы вакцинации в азиатских странах, так как вакцина была приготовлена на основе крови европейских доноров. Проблема была решена лишь при использовании крови местного населения, причём уважаемых людей, преимущественно старейшин.*

Подобные примеры можно продолжать до бесконечности. Исходя из актуальности данной проблемы, в настоящем обзоре авторы пытались суммировать некоторые культуральные особенности подхода к оказанию медицинской помощи, что может в дальнейшем послужить основой для планирования клинических исследований.

**Аюверда** — религиозное течение, зародившееся в Индии. При оказании медицинской помощи приверженцам Аюверды, врач ни при каких обстоятельствах не должен причинять страдания больному. Он должен быть терпелив, внимателен, спокоен, сострадателен, чрезвычайно корректен, особенно с женщинами. Врач не должен терять самообладания, быть высокомерным, обладать повышенным самомнением. Ни в коем случае ни больному, ни его родственникам нельзя сообщать об угрозе смерти, пусть даже реальной; во всех случаях следует вселять надежду на скорое и полное выздоровление. Во всех случаях следует бороться за жизнь пациента до конца. О болезни, пациенте, его жизни, семье, доме и т.д. должна храниться строжайшая врачебная тайна.

Следует иметь в виду, что в Индии корова является священным животным. Поэтому нельзя использовать препараты, приготовленные на основе телячьей сыворотки (некоторые вакцины, сыворотки, эпителизирующие/регенерирующие препараты и др.).

**Буддизм** отрицает активную эвтаназию, а также искусственное продолжение жизни, когда без медицинской аппаратуры и интенсивной терапии могла бы наступить смерть. Однако врач должен приложить все усилия для спасения человеческой жизни. Запрещено искусственное прерывание беременности во всех случаях. Пересадка органов и переливание крови возможны только от живого донора, при условии, что это было его даром больному (т.е. донор не получил за это денег). Искусственное оплодотворение не признаётся буддизмом.

**Иудаизм** отрицает эвтаназию, даже, если об этом имеется соответствующая просьба больного. В то же время по вопросу относительно того, когда прекращать реанимационные мероприятия, мнения ведущих религиозных общин расходятся. Ортодоксальные раввины считают, что нужно поддерживать жизнь любой ценой, неортодоксальные — что в ряде случаев можно дать возможность свободно умереть, если продолжение жизни связано с существенными физическими страданиями, которые не могут прекратиться. В иудейской традиции большое уважение уделяется человеческому телу даже после его смерти, поэтому его нельзя вскрывать, нельзя брать органы на трансплантацию, если только перед смертью человек сам не разрешил этого и семья также не имеет соответствующих возражений.

Во всех случаях врач должен бороться за жизнь до последнего вдоха. Лечение при невозможности полного физического выздоровления должно быть направлено на уменьшение страданий больного, нельзя больному сообщать о диагнозе.

Смерть констатируется на основании остановки сердечной и дыхательной деятельности, а также неподвижности. После наступления смерти необходимо незамедлительно вызвать раввина для совершения религиозных обрядов по умершему.

Забор органов и крови возможен только в том случае, если это не приводит к ухудшению состояния здоровья реципиента и является добровольным актом. При заборе органов и крови особое внимание нужно уделить тому, чтобы тело донора не было изуродовано. Ортодоксальные иудеи могут отказаться от пересадки органов или переливания крови, если процедура не будет освещена раввином.

Искусственное прерывание беременности во всех случаях недопустимо. По медицинским показаниям возможна стерилизация женщины, но не мужчины. Разрешено искусственное оплодотворение спермой мужа, если другие способы забеременеть оказались безрезультатными.

В иудаизме разрешён приём внутрь только кошерных (одобренных конфессией) продуктов. Соответственно, все употребляемые лекарства должны быть кошерными. Только раввин имеет право признать тот или иной продукт кошерным или некошерным. Сложнее всего получить статус кошерного препарата в случае животного происхождения средства. Бычья сыворотка и яичный белок, используемые для приготовления вакцин, сывороток, могут быть кошерными только, если при забое

животного, разбивании яйца соблюдались определённые религиозные обряды. Препараты на основе свиных сывороток не могут быть кошерными. Также не могут быть кошерными препараты на основе сырья, полученного от рыб с неполным развитием костей или от хрящевых рыб (например, акул).

**Католицизм.** Всякая медицинская помощь должна быть направлена на сохранение жизни. Все медицинские вмешательства, преследующие эту цель (включая пересадку органов, переливание крови, применение малоизученных лекарств), допустимы, если нет альтернативных вариантов лечения.

Аборт возможен только при прямых медицинских показаниях (угроза жизни матери). Ни при каких других обстоятельствах медицина не должна регулировать продолжение беременности.

Запрещена стерилизация даже лиц с генетическими аномалиями, умственно или физически отсталых.

Косметическая или другая хирургическая операция допустимы только тогда, когда преследуют своей целью сохранить целостность и здоровье индивидуума или других части тела.

Эвтаназия запрещена во всех видах.

**Мусульманство.** В мусульманской религиозной традиции считается, что душа у эмбриона появляется с первой недели четвертого месяца беременности — с этого времени прерывание беременности запрещено. До данного срока за женщиной сохраняется свобода выбора относительно сохранения или прерывания беременности.

Врач-мужчина, особенно не мусульманин, не может осматривать женщину и принимать у неё роды в отсутствие её ближайших родственников. Поэтому при развёртывании передвижных военных госпиталей МЧС на территории мусульманских стран, необходимо укомплектовать штатный состав врачей женщинами по всем медицинским специальностям. При организации медицинской помощи убеждённым мусульманам также следует разделять потоки пациентов на мужчин и женщин так, чтобы ни в одном помещении не оказывались пациент-мужчина и пациент-женщина.

Мусульманство признаёт искусственное оплодотворение в случае, если для него использована сперма законного мужа и имеется согласие супругов. Трансплантация органов и переливание крови возможны только от живых доноров, исповедующих ислам и давших на то согласие. Трансплантация возможна от человека с церебральной смертью, которому искусственно поддерживается дыхание и кровообращение.

Мусульманство запрещает использование каких-либо продуктов, полученных на основе свинины. Поэтому не допускается использование свиных вакцин, сывороток и т.д.

**Шариат** требует от медицинских работников борьбы за сохранение жизни пациентов до самой последней минуты, категорически отвергая возможность эвтаназии.

**Православие** рассматривает аборт как один из видов убийств. Аборт может быть разрешён только в том случае, если есть прямая угроза жизни матери.

Православие не возражает против пересадки кожи или переливания крови, если при этом донору не причиняется значительный вред и достигается существенная польза для реципиента. Пересадка других органов возможна только в том случае, если нет угрозы для жизни донора.

Смерть наступает при необратимом разрушении тканей человека. Только после этого возможен забор органов для трансплантации. До смерти врач должен сделать всё возможное для продления жизни, в т.ч. давать наркотические анальгетики, проводить реанимационные мероприятия, хирургические вмешательства и т.д. Однако большинством неортодоксальным священников признаётся, что поддержание жизни после смерти мозга бессмысленно, если оно сопряжено с соматическими нарушениями.

В восточной православной традиции разрешено обращаться с молитвой к Богу об ускорении отделения души от тела, если нет шансов на выздоровление больного, его болезнь затянулась, причиняя значительные страдания больному и его родственникам. В этой ситуации разрешена пассивная, но не активная эвтаназия.

Православие не признаёт контрацепции вне брака и в ряде случаев допускает использование контрацепции в браке. Методы планирования семьи допустимы, если последующее деторождение может отрицательно сказаться на здоровье матери или если семья не в состоянии содержать ещё одного ребенка. В любом случае должны использоваться обратимые методы контрацепции.

Православная церковь с некоторыми оговорками допускает искусственное оплодотворение. Возможно осеменение жены спермой донора при условии согласия мужа. Ряд священников запрещают, а ряд разрешают оплодотворение жены спермой мужа, если другие способы забеременеть оказались безрезультатными.

**Протестантство** практически ни как не регламентирует деятельность врача, оговаривая лишь, что она должна быть компетентной и гуманной.

*Таким образом,* при планировании биомедицинских исследований необходимо стараться по возможности учитывать вероисповедание больного, его культуральные и другие личностные особенности.

# ЧАСТЬ III

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Глава 1. Разграничение и взаимосвязь медицинской практики и исследования

Медицинская практика и исследования тесно связаны между собой, однако есть критерии, позволяющие их разграничить.

**Медицинская практика** – это воздействие, единственной целью которого является улучшение самочувствия или предупреждение заболевания у конкретного пациента.

**Исследование** – деятельность, призванная проверить гипотезу, сделать выводы и развить или внести свой вклад в поддающееся обобщению знание.

Клинические исследования приносят ожидаемую пользу, как для испытуемых, так и для общества. Для пациентов это польза для здоровья – лечение, диагностика или осмотр (скрининг) в целях выявления заболевания или патологического состояния; для общества: терапевтической или диагностической цели нет, это углубление знаний, повышение безопасности, технологический прогресс и т.д. Клинические исследования дают обоснование доказательности терапевтических вмешательств, на основании их результатов разрабатываются клинические и практические руководства и рекомендации по рациональной фармакотерапии различных заболеваний.

В фармакотерапии под доказательствами понимаются результаты клинических исследований, уровень доказательности которых различается степенью контроля над факторами помех и убывает в следующем порядке: рандомизированное контролируемое, нерандомизированное контролируемое, нерандомизированное с историческим контролем, когортное, «случай-контроль», результаты наблюдений, описание случаев.

Потенциальные возможности доказательной медицины позволяют дополнить интуицию и квалификацию врача, мнения авторитетных экспертов и рекомендации популярных руководств и справочников новейшей и достоверной информацией о наиболее эффективных, безопасных и экономичных современных подходах к лечению на различных уровнях, способствуя выбору оптимального варианта решения в каждом конкретном случае.

## Глава 2.

### Практическое применение этических принципов

Уважение к людям вытекает из нравственного принципа **уважения к личности**.

У участников исследований должно быть достаточно информации, на основании которой они могут принять решение – участвовать или не участвовать в исследовании.

Информация должна содержать данные о целях и методах исследования, рисках и возможной пользе, альтернативных возможностях (в случае применения терапии), а также положение о том, что субъект исследования имеет право задавать вопросы и отказаться от продолжения участия в исследовании в любой момент.

Должна представляться адекватная информация, при этом используется стандартная формулировка, применимая к добровольцам. Неполное раскрытие информации допускается лишь в случаях, когда ясно что:

- невозможно достичь цели исследования, при полном раскрытии информации;
- нераскрытые риски – минимальны;
- в подходящее время участникам исследования будет раскрыта вся информация и представлены отчёты по исследованию.

Участники исследований должны понимать сообщаемые им сведения. Предложенная информация должна быть адаптирована к уровню их понимания. При привлечении к участию в исследовании представителей уязвимых контингентов (несовершеннолетние, лица с нарушенными психическими возможностями, неизлечимо больные, пациенты в коматозном состоянии и т. д.), им также должна быть предоставлена возможность выбора – участвовать или не участвовать (в той мере, насколько они это могут делать), их возражения не должны игнорироваться, их права должны быть тщательно защищены. Каждая группа таких лиц должна рассматриваться отдельно. Уважение к индивидуумам включает получение информированного согласия на участие в исследовании от третьих лиц (напр. свидетель) с целью усиления защиты прав испытуемых.

И, наконец, согласие на участие должно быть добровольным. Недопустимо насилие или неоправданное давление для получения согласия на участие в исследовании, особенно у представителей уязвимых контингентов.

**Принцип полезности** подразумевает не только защиту субъектов исследований от возможного ущерба, но и рассмотрение выгоды, причём не только для отдельного индивидуума, но и для всего общества в целом. Тесно связан с принципом полезности, анализ соотношения риск/польза. Решение о том, является ли соотношение риск/польза допустимым, должно основываться на тщательном анализе информации, касающейся всех сторон проведения исследования и системного рассмотрения альтернативных вариантов. Должны рассматриваться все возможные виды ущерба, а не только физические или психологические страдания или травмы.

Необходимо чётко определить:

- научную ценность предпосылок к проведению исследования;
- сущность, вероятность и величину колебаний рисков с максимально возможной точностью;
- основываясь на известных фактах или других исследованиях, определить, являются ли оправданными расчёты исследователя в отношении вероятности риск/польза.

При оценке соотношения **риск/польза** применяются следующие **пять основных принципов** или правил:

- 1) жестокое, или негуманное отношение к участникам исследований никогда не может быть нравственно оправданным;
- 2) риск должен быть минимизирован. Если есть возможность, то лучше вообще не привлекать людей в качестве участников исследований;
- 3) необходимо требовать, достаточного обоснования необходимости проведения исследований со значительным риском серьезного ущерба;
- 4) необходимость привлечения уязвимых групп населения должна быть доказана;
- 5) пациенты должны быть полностью информированы обо всех возможных рисках и преимуществах участия в исследовании.

**Принцип справедливости** подразумевает, что отбор субъектов для исследования должен осуществляться беспристрастно. Это относится и к самому участнику, как индивидууму и как члену социальной, расовой, половой или этнической группы.

Участники не должны выбираться потому, что им симпатизирует или не симпатизирует исследователь, (например, отбор «неприятных» индивидуумов для рискованных исследований).

**Социальная справедливость** определяет порядок очередности при выборе участников исследований среди различных групп населения (например, сначала выбирают взрослых, потом – детей). Некоторые группы потенциальных участников (например, психически больные пациенты, военнослужащие могут быть привлечены в качестве субъектов исследований лишь на определённых условиях).

Подобные соображения могут быть уместными для исключения несправедливости, возникающей от социальных, расовых, половых и культурных пристрастий, имеющих в обществе.

Участники не должны отбираться лишь на основе того, что они уже находятся там, где идёт исследование; или потому, что в результате их заболевания или социально-экономического состояния, ими легко манипулировать.

Необходимо следить за тем, чтобы не перегружать дополнительными исследовательскими процедурами пациентов, находящихся в лечебных учреждениях, так как они и так уже подвержены самым разным диагностическим и лечебным процедурам в силу своего заболевания.

При нетерапевтических исследованиях с возможным риском следует привлекать другие, менее «нагруженные» группы населения, если только самим исследованием не обусловлено изучение особого состояния, привлекаемой группы.



## Глава 3.

### Основные принципы этической оценки исследований на людях

**Введение.** Основные принципы этической экспертизы научных исследований на людях включают в себя анализ рисков и пользы, рассмотрение процесса получения информированного согласия, подбора испытуемых и их стимулирования к участию в исследованиях. Более подробный разбор этих вопросов позволит лучше понять функции Комитетов по Этике.

**Анализ риск/польза.** Риски для субъектов, вызванные их участием в исследовании, должны оцениваться исходя из той пользы, которая может быть принесена и самим участникам и обществу в целом. Это требование чётко обозначено во всех кодексах исследовательской этики. Таким образом, одна из основных обязанностей Комитета по Этике заключается в **оценке рисков и пользы** предполагаемого исследования.

Для проведения оценки рисков и ожидаемой пользы необходимо выполнить следующие этапы. КЭ должен убедиться что:

- необходимые данные не могут быть получены без привлечения к исследованию людей;
- исследование рационально спланировано с учётом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур для испытуемых;
- исследование служит получению важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о заболеваниях;
- исследование базируется на результатах лабораторных данных и экспериментов на животных, углублённом знании истории проблемы, а ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур при данной патологии;
- исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Дополнительно к этому КЭ должен проверить положения, защищающие частную жизнь субъектов и обеспечивающие конфиденциальность сохраняемой информации. В том случае, если участники будут относиться к наиболее уязвимым группам населения (например, психически неполноценные люди, дети, беременные, военнослужащие, и др.), убедиться в том, что действуют дополнительные меры их защиты.

**Идентификация и оценка рисков.** В процессе определения того, что представляет собой риск, должны приниматься во внимание лишь те риски, которые могут возникнуть в результате проведения исследования. Их необходимо отделять от обычных рисков, связанных с проведением лечения, которым подвергаются пациенты, не участвующие в исследовании.

#### *Пример 3*

*Исследование воздействия на память резекционных оперативных вмешательств у взрослых пациентов при мезиальном темпоральном склерозе (эпилепсия).*

В таких случаях, когда КЭ проводит анализ риска/пользы, рассматриваются лишь риски, связанные с проведением тестирования памяти.

Исследовательские риски вполне могут быть минимальными, при том, что сама терапевтическая процедура может превышать минимальный риск. Прежде чем исключить какой-либо вид деятельности из рассмотрения на предмет анализа риск/польза, КЭ должен убедиться в том, что эта деятельность действительно относится к терапии, а не к исследованию.

Важно понимать то, что потенциальный риск, который может принести исследование, может быть связан как с отдельными действиями, осуществляемыми в ходе проведения исследования, так и с методами оценки достоверности результатов. Участники, участвующие в исследованиях, которые предусматривают распределение в лечебную и контрольную группы случайным образом (т.е. методом рандомизации), в итоге могут не получить эффективного лечения. Участники, участвующие в двойном слепом исследовании могут столкнуться с тем, что в нужный момент врач не сможет оперативно найти информацию, необходимую для их лечения.

При исследованиях поведения, социальных (например, фармакоэпидемиологических или фармакоэкономических исследованиях) и некоторых других (например, маркетинговых фармацевтических) видах биомедицинских исследований методы сбора информации могут повысить риск вторжения в частную жизнь и нарушить конфиденциальность. Методологии сбора и анализа информации свойственны многие исследовательские риски, хотя более очевидными являются те риски, которые возникают при конкретном вмешательстве в ходе проведения исследования.

Потенциальный риск для субъектов может заключаться в отсроченных последствиях от применения результатов исследований. Так, информация, связанная с ассоциативной памятью, может дать возможность рекламным компаниям разработать новые технологии стимуляции потребительского поведения; ассоциации между расой или полом и интеллектуальным потенциалом могут оказать воздействие на государственную политику.

**Физический ущерб.** Активные медицинские процедуры или нежелательные явления при применении лекарственных препаратов при проведении медицинских исследований могут вызвать дискомфорт или нанести ущерб здоровью. Всё это должно рассматриваться в качестве «рисков» и подлежать проверке КЭ. Чаще всего, побочные воздействия от проведения медицинских процедур или применения лекарств временны и, как правило, вызывают лишь минимальный дискомфорт (например, временное головокружение, боль, связанная с проколом вены). Некоторые медицинские исследования предназначены лишь для осуществления более точной оценки воздействия, осуществляемого в результате терапевтических или диагностических процедур, проводимых в ходе обычного лечения болезни. Подобное исследование не влечёт за собой никаких рисков, за исключением тех, что связаны с осуществляемым медицинским воздействием. С другой стороны, исследование, призванное дать оценку новым лекарствам или процедурам, может представлять более чем минимальный риск и в определённых случаях вести к серьёзным последствиям.

**Психологический ущерб.** Участие в исследовании может вызвать нежелательные изменения в мышлении и эмоциях (например, приступы депрессии, растерянность или галлюцинации, связанные с приемом лекарств, чувство стресса, вины и изменение самооценки). Эти перемены также могут быть временными, повторяющимися или постоянными. Как правило, воздействие психологических рисков является минимальным или временным, но при этом КЭ должен осознавать, что некоторые исследования могут нанести серьёзную психологическую травму. Стресс, чувство вины или замешательства могут возникнуть только из-за размышлений или разговоров о поведении человека в отношении таких деликатных тем, как злоупотребление лекарствами, сексуальные предпочтения, эгоистичность или жестокость. Эти чувства могут возникнуть при интервьюировании субъекта или при заполнении им вопросника (анкеты). Стресс может быть также вызван манипулированием исследователя с элементами окружающей среды испытуемого (создание искусственных «чрезвычайных обстоятельств» или «угроз» с целью

проверки, какую это вызовет реакцию у постороннего наблюдателя). Чаще всего при проверке исследований поведения КЭ выступает против нанесения психологической травмы, если это исследование включает в себя элементы «обмана», особенно, если обман включает в себя предоставление участникам ложной информации относительно их поведения. Примеры из справочника Американской психологической ассоциации по этическим принципам при исследованиях на людях (1973 г.) иллюстрируют некоторые виды исследований и типы психологических рисков, с которыми может столкнуться КЭ.

#### **Пример 4**

*Социопсихолог установил психо-гальванометры на студентах колледжа – мужчинах. Участникам эксперимента сообщили, что стрелка прибора будет отклоняться в том случае, если они будут волноваться, а если стрелка прибора будет отклоняться при рассматривании ими фотографий обнажённых мужчин, то это будет свидетельствовать о наличии латентной гомосексуальности. Ложная информация была дана таким образом, чтобы направить участники к некорректному восприятию наличия латентной гомосексуальности. После эксперимента эта хитрость была раскрыта.*

#### **Пример 5**

*Экспериментатор сообщил студентам педагогической школы, что по результатам заполненного вопросника они не подходят для профессии учителя, хотя на самом деле это было не так. Ожидалось, что студенты, которым дали такие оценки, плохо выполнят свою курсовую работу, поскольку негативные оценки снизят их уровень самооценки. Многие студенты были расстроены подобными «результатами» опроса и стали подумывать о том, чтобы отказаться от профессии учителя.*

#### **Пример 6**

*Работа, затрагивающая самые серьёзные этические вопросы, проводилась в военном лагере. Необученных солдат дезориентировали, помещали в изолированную ситуацию, давали им ложные инструкции и затем, заставляли их поверить в то, что из-за их действий артиллерия стала стрелять по своим позициям, что привело к большим потерям. Участники испытания начинали нервничать, суесться, вести себя самым неподобающим солдатом образом. И сколько их потом ни пытались переубедить в том, что они ничего предосудительного не совершали, сделать это не удавалось.*

**Вторжение в личную жизнь.** Этот риск несколько иного характера. В контексте исследования, как правило, происходит скрытое наблюдение за участниками. КЭ должен принять решение по двум вопросам:

- 1) *Является ли нарушение частной жизни приемлемым с точки зрения представлений испытуемых?*
- 2) *Является ли исследуемый вопрос таким важным, чтобы вторжение было оправданным?*

КЭ должен также рассмотреть возможность того, может ли исследование быть изменено таким образом, чтобы его можно было проводить без нарушений частной жизни субъектов. Нарушение конфиденциальности часто рассматривается как форма вторжения в частную жизнь. Конфиденциальность означает защиту информации, которая добровольно была передана одним человеком другому. При проведении некоторых исследований требуется использование больничных, школьных или трудовых записей, касающихся конкретного человека. Доступ к информации такого рода для тщательно спланированных биомедицинских исследований, как правило, разрешается, но при этом исследователь обязан сохранять конфиденциальность подобной информации. КЭ должен отдавать себе отчёт в

том, что нарушение конфиденциальности может привести к психологической травме индивидуума или создать социальные проблемы.

**Социальные травмы и экономические траты.** Некоторые виды вторжения в личную жизнь и нарушения конфиденциальности могут привести к ухудшению репутации индивидуума, его положения в социальной группе, потере работы или уголовному наказанию. Зоны особой чувствительности – это информация, касающаяся злоупотреблений алкоголем или наркотиками, психических заболеваний, сексуального поведения и др.. Тот факт, что индивид участвовал в испытаниях лекарств, связанных с ВИЧ-инфекцией, или госпитализировался для лечения психического заболевания, может отрицательно сказаться на нынешней или будущей работе, возможности получения образования, участии в политической кампании или положении в обществе. Участие в исследовании может привести к дополнительным расходам со стороны индивидуумов. Потенциальным участникам исследования ещё на стадии получения информированного согласия необходимо сообщать о том, какие затраты с их стороны может повлечь участие в исследовании.

**Минимальный риск/Более чем минимальный риск.** В исследованиях, связанных с «более чем минимальным риском» потенциальные испытуемые должны быть информированы о предоставлении медицинского лечения и выплате компенсации в случае получения травмы, связанной с исследованием, в том числе о том, кто будет оплачивать лечение, и возможны ли другие виды финансовой компенсации. Хотя лечебные учреждения системы ОМС должны оказывать помощь и лечение в любом случае, испытуемые вправе рассчитывать на дополнительное возмещение как физического, так и морального ущерба, связанного с исследованием.

**Минимизация рисков.** Даже неизбежные риски можно уменьшить или взять под контроль. Для снижения вероятности нанесения ущерба или ограничения его тяжести и продолжительности, должны быть обеспечены меры предосторожности и защиты. КЭ несут ответственность за обеспечение минимизации всех рисков насколько это возможно.

При проведении экспертизы любого Протокола КЭ должны получить полную информацию относительно формы проведения эксперимента и его научного обоснования (включая результаты предыдущих исследований на животных и людях), а также всю статистическую базу по структуре исследования. КЭ должны проанализировать позитивные и негативные последствия, ожидаемые от исследования, сравнивая их с последствиями от обычно применяемого в таких случаях лечения, а также с последствиями при отсутствии лечения вообще. Кроме того, они должны рассмотреть возможность адекватного выявления, профилактики и лечения любых других потенциально опасных последствий. Также следует оценить риски и осложнения от любых других сопутствующих заболеваний, которые могут возникнуть у испытуемого.

КЭ должны определить, достаточно ли компетентны исследователи в изучаемой области, не имеет ли место «двойная игра» (когда лечащий врач, преподаватель или работодатель одновременно является исследователем), которая может осложнить их сотрудничество с испытуемыми.

Так, желание исследователя продолжить участие испытуемого в исследовании, чтобы получить как можно больше научных данных, может вступить в конфликт с его ответственностью за больного как лечащего врача, диктующей необходимость прекратить лечение, не помогающее пациенту или приводящее к значительным негативным эффектам, неадекватным получаемой пользе. Например, скрывать развившиеся неблагоприятные реакции. Аналогичным образом преподаватели или врачи, проводящие исследование, могут осознанно или неосознанно склонить учащегося или служащего-испытуемого к участию в исследовании.

Другими словами, любой потенциальный конфликт интересов должен быть выявлен и разрешён до вынесения одобрения проекта КЭ.

Когда величина выборки слишком мала или гипотеза не точно сформулирована для получения достоверных результатов, испытуемые могут подвергаться риску, не имеющему

достаточного обоснования, вместе с тем недостаточно продуманная или неправильная схема исследования также приводит к неоправданному соотношению рисков и пользы. Чтобы более точно оценить форму проведения исследования, некоторые КЭ привлекают специалиста по статистике в качестве члена комитета, другие же консультируются с ними по мере необходимости.

Полезным методом сведения риска к минимуму является введение адекватных механизмов защиты в Протокол исследования. Частое проведение мониторинга исследования, наличие подготовленного персонала, способного правильно действовать в чрезвычайной ситуации, и кодировка информации для защиты конфиденциальности, являются примерами таких защитных механизмов. Возможно, потребуется исключить из участия в исследовании некоторых индивидуумов или группы испытуемых (например, беременных женщин, больных диабетом, гипертоников), уязвимость которых перед препаратом или лечебной процедурой повышает риск. В определённых видах клинических испытаний может потребоваться мониторинг данных по мере их накопления, чтобы обеспечить безопасность пациентов и не допустить повышенного риска для какой-либо из групп или подгрупп, участвующих в испытании, из-за получения менее эффективного лечения. Мониторинг данных используется также для того, чтобы гарантировать отсутствие ненужного, а в случае токсичности и опасного продолжения испытаний после получения достоверных результатов. В широкомасштабных испытаниях лекарств для этого необходимо создавать специальный совет или комитет по мониторингу данных и безопасности, который следил бы за поступающими данными в установленные промежутки времени.

Симптомы или состояние испытуемого в ходе исследования могут ухудшиться, могут также возникнуть медицинские проблемы, связанные с неблагоприятной реакцией на экспериментальную терапию или ухудшением сопутствующих заболеваний. Если форма проведения исследования такова, что исследователи не знают, какое лечение получает каждый индивидуальный испытуемый, то должен быть предусмотрен механизм, позволяющий вскрыть защитный код и назначить подходящее лечение лицу, оказавшемуся в подобной неблагоприятной ситуации. В случае чрезвычайной медицинской ситуации в «слепых» или «двойных слепых» исследованиях может понадобиться лечение, назначенное независимым специалистом. В таком случае было бы весьма разумно снабдить каждого испытуемого браслетом или карточкой с данными о том лице, которое владеет необходимой информацией.

Часто исследователь может получить интересующие его сведения из диагностических или лечебных процедур, назначаемых пациенту в медицинском учреждении, избегая ненужного риска для испытуемых.

В исследованиях поведения с применением «обмана» или неполного раскрытия информации предлагается проводить своего рода «отчёт» перед испытуемыми после окончания исследований, особенно если исследование может вызвать психологический стресс, чувство вины, смущения. Отчитываясь, исследователь получает возможность объяснить любой обман, если он имел место, и помочь испытуемым справиться с любыми негативными переживаниями, вызванными проведением исследования. Только в редких случаях такой отчёт может не принести пользу, а даже причинить вред. Некоторым испытуемым может нанести травму известие о том, что исследование обнаружило их приверженность к нанесению серьёзного вреда другим людям, что у них есть гомосексуальные наклонности или что у них «пограничное» психическое состояние. И здесь КЭ должны проявить чуткость к возможному нанесению вреда, их оценка должна быть здоровой, опираться на индивидуальный подход к потенциальным рискам в каждом конкретном случае.

**Оценка ожидаемой пользы.** Польза от исследования бывает двойкой: польза для испытуемых и польза для общества. Часто испытуемые, участвующие в исследовании, проходят лечение, диагностику или осмотр (скрининг) на предмет выявления заболевания или патологического состояния. Такого рода исследования часто включают изучение воздействий, которые могут оказаться полезными для здоровья испытуемых.

Кроме того, пациенты и здоровые люди могут согласиться на участие в исследовании, не связанном с их заболеванием, либо связанном с их состоянием, но не предназначенным для получения какой-либо диагностической или терапевтической пользы. Такие исследования предназначены главным образом для улучшения понимания физиологии и поведения человека. Исследование, не имеющее конкретной терапевтической задачи, может быть полезным для общества в целом. Эта польза заключается в расширении знаний, укреплении безопасности, технологическом прогрессе и улучшении здоровья. КЭ должны убедиться, что есть предполагаемая польза от исследования для испытуемых или науки.

Непосредственная оплата или другие формы вознаграждения, предлагаемые потенциальным испытуемым в качестве стимула или награды за участие, не должны рассматриваться как «польза», получаемая от исследования, хотя участие в исследовании для испытуемых может быть деятельностью, подразумевающей личное вознаграждение. КЭ не должны учитывать эти индивидуальные выгоды при анализе рисков и пользы.

**Определение разумности рисков по сравнению с ожидаемой пользой.** Оценка соотношения риска и пользы является наиболее важным этическим решением, которое принимает КЭ при экспертизе исследовательских проектов. Оценка рисков/пользы не является стандартным мероприятием, пригодным при любых обстоятельствах; это, скорее, суждение, которое часто зависит от преобладающих в данном сообществе стандартов поведения и субъективной оценки риска и пользы. Поэтому различные КЭ могут принимать различные решения при оценке конкретного случая соотношения риска/пользы.

Для определения разумности рисков по отношению к пользе надо учесть ряд факторов, причём каждый случай следует рассматривать индивидуально. Характер принимаемого КЭ решения зависит не только от доступной в настоящий момент информации о воздействии, осуществляемом при исследовании. Информация, полученная из материалов исследований на животных, может быть весьма полезной для понимания риска и пользы, ожидаемых для людей, однако её нельзя считать окончательной, поскольку реакции человека могут отличаться от реакций животных. Аналогичным образом, отсутствие данных о рисках не означает, что они действительно отсутствуют.

При оценке рисков и выгоды КЭ должны также принимать во внимание особенности испытуемых, участвующих в исследовании (например, детей, беременных, неизлечимо больных).

Кроме того, КЭ должны учитывать те чувства, которые конкретная личность может испытывать в отношении рисков и пользы. Одни испытуемые могут полагать, что хирургическое вмешательство это благо (поскольку они тем самым избегают хронического заболевания и его длительного лечения), другие же могут относиться к нему как к значительному риску (полагая, наоборот, что длительное лечение – это благо, поскольку они избегают необходимости хирургического вмешательства). Пожилой человек может считать, что облысение или небольшой шрам – это незначительный риск, в то время как подросток может быть этим серьёзно озабочен. Члены КЭ должны помнить, что их оценка рисков и пользы также является субъективной.

В исследовании, включающем воздействие на испытуемых, которое предположительно должно принести им непосредственную пользу, определённый риск может быть оправдан. Если исследование предназначено для оценки терапии заболеваний, представляющих угрозу жизни человека, может быть приемлем риск серьёзных неблагоприятных эффектов. Однако, в любом испытании нового или ещё не утверждённого лечения, соотношение выгоды и рисков должно быть сходным с таковыми при имеющихся видах альтернативной терапии.

В исследованиях, где не ожидается прямой пользы для испытуемого, КЭ должны оценить этическую приемлемость рисков процедур, единственной целью которых является получение информации для обобщения. У рисков, которые общество (в лице правительства и научно-исследовательских учреждений) просит индивидуумов принять на себя ради общего блага, всё же должен быть некий предел. Если ожидаются только минимальные риски, то КЭ не следует ограничивать участие дееспособных взрослых людей в исследовании, которое предположительно не принесёт им непосредственную пользу.

**Периодическая экспертиза и мониторинг данных.** Периодическая экспертиза исследовательской деятельности необходима для определения:

- не изменилось ли соотношение риска и выгоды;
- не открылись ли новые, не ожидавшиеся ранее данные, представляющие риск для испытуемых;
- не следует ли сообщить испытуемым какую-либо новую информацию относительно рисков и пользы.

Важно иметь в виду, что соотношение рисков и пользы может изменяться со временем. При проведении первой экспертизы КЭ должны решить, не требуется ли создание независимого комитета по мониторингу данных по безопасности, и наметить дату очередного рассмотрения хода проведения исследования. Комитет по Этике должен требовать от исследователей, чтобы они сообщали испытуемым любую важную новую информацию, которая может повлиять на их желание продолжать участие в исследовании.

КЭ вправе пожелать проводить мониторинг не только сбора данных, но и процесса получения информированного согласия. В ходе исследования могут возникнуть неожиданные неблагоприятные реакции или могут стать доступными результаты других исследований. В этом случае может потребоваться переоценка баланса риска и пользы. В свете этой переоценки КЭ вправе потребовать изменения или полной остановки исследования. Или, наоборот, особые меры предосторожности или критерии включения могут быть ослаблены. В промежутке между экспертизами основная ответственность за информирование КЭ о появлении новых важных данных, влияющих на соотношение риска и пользы, ложится на исследователей.

В более крупных исследованиях или в клинических испытаниях ответственность за предоставление КЭ свежей информации может быть возложена на группу по мониторингу данных и безопасности.

Даже об отдельных случаях неблагоприятных реакций следует сообщать в КЭ. Кроме того, отчётность по одному исследовательскому проекту иногда может быть полезной для оценки другого.

Процесс рассмотрения процесса получения информированного согласия мы рассмотрим в следующих главах.

**Адекватность согласия.** Одним из наиболее важных аспектов работы КЭ является оценка информации, которая будет сообщена потенциальным испытуемым, в свете рисков и пользы от предлагаемых исследовательских процедур. Каждый член КЭ рассматривает проект под своим углом зрения. Одни эксперты могут внести исправления в техническую часть информации, другие – выявить пропуски в документации, предоставленной исследователями. Другие члены КЭ могут дать замечания по способу предоставления информации или поставить под сомнения адекватность этой информации.

Утверждая решение о том, какая информация должна быть раскрыта в процессе получения информированного согласия, КЭ должен попытаться рассмотреть ситуацию с точки зрения испытуемого и представлять, какие факты хотели бы знать испытуемые, прежде чем принять решение об участии или неучастии в исследовании.

*Риск смерти при катетеризации подключичной вены может быть статистически малым и по этой причине показаться неважным для исследователя, однако для людей, приглашённых к участию в процедуре ради общественной пользы, этот риск может показаться большим.*

Исследования таких пикантных тем, как плохое обращение с детьми, незаконное употребление наркотиков, злоупотребление алкоголем, или заболевания, подлежащие строгой отчётности, вроде ВИЧ, также могут представлять для испытуемых риски, о которых они должны быть информированы. В случаях, когда возможно потребуются сообщать подобную информацию властям, испытуемых следует предупредить об этом прежде, чем они дадут согласие на участие в исследовании. В зависимости от обстоятельств для потенциальных испытуемых может также казаться важной информация о дополнительных расходах, которые могут возникнуть в ходе исследования, данных о спонсоре исследований, о любых обстоятельствах, которые могут затруднить или сделать опасным выход из исследования по желанию испытуемого, или о характере и масштабах неудобств, причиняемых исследованием.

**Форма сообщения.** Крайне важно, чтобы члены КЭ представляли информированное согласие не как бланк с текстом, который следует подписать, а как образовательный процесс, проходящий между исследователем и будущим испытуемым. Никто не может гарантировать, что другой человек понял представленную информацию; можно только представить информацию будущим испытуемым с наибольшей степенью ясности.

В тех случаях, когда возникают особые причины для беспокойства в отношении возможного давления (например, когда пациентов приглашает принять участие в исследовании их лечащий врач, который сам проводит это исследование, или когда студентов, служащих, работников компании приглашают принять участие в исследовании, которое проводит их руководство), КЭ может потребовать проведения проверок. Иногда информация, которая должна быть передана будущим испытуемым, является настолько сложной, что для её усвоения и оценки может потребоваться некоторое время. В этом случае КЭ мог бы предложить, чтобы исследователь либо провёл неоднократные встречи с потенциальными испытуемыми для представления и обсуждения необходимых вопросов, либо разделил во времени процедуру ознакомления с информацией и получения окончательного согласия. Во время ожидания будущим испытуемым можно было бы порекомендовать привлечь к обсуждению членов семьи, близких друзей или знакомых врачей.

**Документация.** Документальная форма информированного согласия (лично подписанная) обычно предполагает применение заполненного бланка о согласии, содержащего всю информацию, которую предусмотрено раскрыть, и подпись испытуемого или его законного представителя. Тем не менее, следует повторить, что эти документы не заменяют дискуссии. Подписавшему форму согласия лицу должна быть выдана копия для сведения и напоминания о полученной информации.

КЭ может освободить исследование от требования письменного документирования согласия у испытуемых лишь в следующих случаях:

- 1) когда основные риски связаны с нарушением *конфиденциальности* в вопросе об участии испытуемого в исследовании (например, при изучении щекотливых тем вроде незаконного употребления наркотиков или сексуальных отклонений); и
- 2) когда документ о согласии является единственным письменным источником, связывающим испытуемого с исследованием;
- 3) освобождение от письменного документирования согласия возможно также, когда исследование представляет не более чем *минимальный риск*.



**Исключения.** Ситуации, в которых отказ от процедуры согласия обусловлен субъективными причинами, должны с особой тщательностью рассматриваться КЭ. Решения об отказе от информированного согласия или от его документирования должны быть чётко прописаны в протоколах заседания Комитета по Этике.

В некоторых случаях отказ от получения информированного согласия может потребоваться формой проведения исследования (т.е. необходимостью скрыть часть информации от пациента с целью повышения достоверности результатов). КЭ может одобрить такой отказ при следующих условиях:

- 1) исследование связано с риском для испытуемых, не превышающим *минимальный риск*;
- 2) отказ или изменение процедуры не окажет негативного влияния на права и благополучие испытуемых;
- 3) исследование практически неосуществимо без отказа или изменения процедуры;
- 4) при первой удобной возможности испытуемым сообщат соответствующую дополнительную информацию об окончании их участия в исследовании.

**Рассмотрение письменных источников.** Иногда, особенно при проведении эпидемиологических, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, учёным необходимо изучить тысячи письменных источников, чтобы выявить подходящих для исследований или для анализа больных.

Часто бывает трудно, а может и невозможно, получить разрешение от лиц, записи о которых содержатся в различного вида документации (например, в медицинских картах).

Комитеты по Этике могут не требовать получения ИС для этих исследований, если:

- собираемая информация не является конфиденциальной;
- исследователь наметил процедуры по защите конфиденциальности собираемой информации;
- исследование практически невыполнимо при соблюдении требований об информированном согласии.

В некоторых странах некоторые клиники предупреждают всех поступающих пациентов о том, что их истории болезни могут изучаться в исследовательских целях; другие предоставляют возможность выразить согласие или несогласие с этим.

Вступление в контакт с потенциальными испытуемыми для получения о них более подробной информации является более щепетильной стадией исследования. Комитеты по Этике должны рассмотреть, каким образом исследователь предполагает осуществить первичный контакт с потенциальными испытуемыми (например, через его врача, лечебное учреждение, где хранятся архивы, или напрямую) и какая информация будет получена в этот момент.

Принимая решение в отношении изучения письменных источников и планов обращения к индивидуумам, выявленным в ходе изучения, КЭ должны рассмотреть:

- важность исследования;
- границы вторжения в частную жизнь;
- щекотливость информации, к которой будет иметь доступ исследователь;
- планы дальнейших контактов с испытуемыми;
- возможность получения согласия от всех будущих испытуемых.

**Наблюдение за поведением испытуемых.** Исследователям, изучающим поведение людей, иногда требуется наблюдать за испытуемыми, которые не знают, что за ними наблюдают, либо не знают, что их поведение фиксируется для исследовательских целей. Поскольку поведение испытуемых может измениться, если они будут знать, что за ними наблюдают, исследователи могут просить отмены требований по получению согласия (если испытуемые не должны знать о своём участии, они не могут дать согласия или отказаться от участия в исследовании). Далее приводятся три примера подобных исследований.

### Пример 8

*Видеозапись реакций прохожих на разыгрываемые перед ними сцены чрезвычайных ситуаций (например, сердечных приступов или нападения преступников). Испытуемые не знают (и соответственно не дают согласия) на присутствие наблюдателя или записывающей аппаратуры.*

В случаях, если поведение может быть неприличным или инсценируемая ситуация является стрессовой, подобные исследования ставят перед исследователем и КЭ ряд этических проблем.

### Пример 9

*Наблюдение за взаимодействием пациентов и медперсонала в клиниках для умственно отсталых. Хотя пациенты и медперсонал клиники для умственно отсталых могут осознавать чьё-то наблюдение за их поведением, им могут быть неизвестны причины такого наблюдения. В исследовании «Не терять головы в безумном месте» учёные социологи, изображая умственно отсталых пациентов, сделали ряд важных наблюдений за поведением, как пациентов, так и медперсонала в клиниках для умственно отсталых.*

Этические проблемы такого рода исследований заключаются в том, что испытуемые могли бы не согласиться с присутствием псевдопациентов, если бы они были в курсе их реальных задач.

### Пример 10

*Изучение поведения гомосексуалистов в общественных местах. Учёный-социолог исполнял роль сообщника-дозорного для гомосексуалистов, совершавших половые акты в общественных местах. Хотя, очевидно, что испытуемые знали о его присутствии, они не знали (по крайней мере, до момента публикации результатов исследования), что находятся под наблюдением. Невольные испытуемые также не знали, что исследователь записывал номера их машин, а затем по досье о регистрации транспортных средств устанавливал их имена и адреса. Через год он изменил внешность и взял интервью у этих людей под предлогом совершенно другого исследования, получив, таким образом, информацию об их семейной жизни и работе.*

Специалисты предположили, что испытуемые не дали бы согласия на присутствие исследователя в комнате отдыха и не стали бы отвечать на вопросы интервью, если бы им были известны его подлинные цели.

В этом исследовании затронуты те же этические проблемы, что и в двух первых, хотя здесь они перемешаны, так как исследователь установил личность испытуемых и при помощи дальнейшего обмана получил частную информацию об их семейной жизни и работе. Выяснение личности испытуемых поставило их перед риском серьёзных негативных последствий юридического, социального и экономического характера, поскольку изучаемое поведение было незаконным.

Последние два исследования иллюстрируют сложную проблему, с которой приходится сталкиваться КЭ при рассмотрении проектов с использованием скрытого наблюдения. Хотя КЭ может одобрить уклонение от требований о согласии, если решит, что знания, которые будут получены, имеют высокую научную ценность, принятие этого решения будет во многом определяться симпатиями или антипатиями членов КЭ в отношении тематики и возможных результатов исследования. Члены КЭ должны принимать решения об одобрении или отклонении исследования по возможности беспристрастно, не позволяя эмоциям влиять на оценку возможных результатов исследовательского проекта. Хотя отделить суждения об общественной или научной ценности конкретного проекта от личного отношения к тематике исследования бывает нелегко. Члены КЭ должны уметь отличить неприятные чувства, которые могут появиться в связи с темой проекта (например,

гомосексуальностью или незаконным употреблением наркотиков), от неприятных эмоций, которые могут быть вызваны методами исследования (например, скрытым наблюдением, инсценировкой и т.д.).

**«Обман» и неполное раскрытие.** Иногда исследователи, особенно это касается исследования поведения человека, планируют не разглашать информацию об истинных целях исследования или даже давать испытуемым ложную информацию о некоторых его аспектах. Это означает, что согласие испытуемых не может быть полностью информированным.

#### **Пример 11**

*Чтобы определить, являются ли одни виды фоновой музыки более отвлекающими во время занятий, чем другие, исследователь может подобрать испытуемых и объяснить им, что изучаться будут некоторые аспекты обучения и памяти.*

При проведении исследования надо будет оформить уклонение от некоторых из требований о согласии. Испытуемым будет сказано, что им потребуется выучить наборы слов, а затем их проверят, насколько хорошо они запомнили эти слова. При этом они будут введены в заблуждение относительно цели исследования и отдельных элементов формы его проведения.

#### **Пример 12**

*Изучение «послушания по Мильграму». В этом исследовании пациентам было сказано, что в ходе изучения процесса обучения их будут подвергать удару электрическим током каждый раз, когда «студент» совершит ошибку.*

Хотя испытуемые согласились на участие в исследовании процесса обучения, некоторые невольно стали участниками исследования собственного послушания и желания причинить себе боль. После окончания исследования испытуемым рассказали о его подлинном характере и задачах. Это исследование критиковалось за эмоциональный стресс, который оно вызывало, после того как испытуемым, помимо их воли, рассказали об их склонности к подчинению или мазохизму. Хотя обследование, проведённое Мильграмом после окончания исследования, показало, что практически ни у кого из испытуемых не было неприятных ощущений по поводу участия, многие полагают, что подобный обман плох сам по себе.

При рассмотрении исследований, включающих неполное раскрытие информации или прямой обман, КЭ должны руководствоваться здравым смыслом. Прежде всего, они должны определить, могла ли повлиять скрываемая информация на решение будущих испытуемых об участии в исследовании. В случае с исследованием о воздействии фоновой музыки на обучение и память определить это было бы сравнительно легко. Однако по поводу исследования Мильграма у членов КЭ могли возникнуть разногласия. Среди учёных и оппонентов прения по этому вопросу затянулись на годы, ведь согласно этическим нормам, исследование не должно одобряться, если риск для испытуемых более чем минимальный и если испытуемым не сообщают сведения, которые они посчитали бы существенными для принятия решения о своём участии.

Принимая решение об уклонении от требований по информированному согласию, КЭ должны рассматривать риски, которым будут подвергнуты испытуемые. Риск исследования должен быть не более минимального. Кроме того, такое решение не должно негативно повлиять на права и благосостояние испытуемых, а также должно быть необходимым для осуществления исследования.

Последним условием уклонения от требований по информированному согласию является сообщение испытуемым всей информации при первом удобном случае после окончания исследования. КЭ должен решить, должен ли состояться отчёт исследователей перед испытуемыми после их невольного участия в исследовании или после их информированного участия в исследовании, включавшем отдельные элементы обмана. Ясно, что такая отчётность целесообразна, если она способствует благополучию испытуемого.

Более запутан вопрос о целесообразности отчёта исследователей перед испытуемыми, когда само по себе проведение исследования причиняет боль, стресс или беспокойство. КЭ должны обращать особое внимание на ситуации, когда отчёт перед испытуемыми может навредить им, а отказ от отчёта будет несправедливым для них.

**Плацебо, рандомизация и двойные слепые клинические испытания.** Когда испытуемые привлекаются к клиническим испытаниям, в которых они могут получить плацебо вместо экспериментальной терапии, или когда они могут оставаться в неведении, какой именно из нескольких видов терапии они получат, мы можем говорить об элементах обмана.

Большинство специалистов в настоящее время придерживается той точки зрения, что если испытуемых предупредить о возможном получении плацебо или предупредить их о форме проведения исследования, то можно говорить об отсутствии обмана в таком исследовании.

Когда конкретный вид терапии для испытуемого будет определяться путём произвольной выборки (рандомизации), осуществляемой на научной основе, испытуемым следует объяснить процедуру выбора понятным для них языком. Простого упоминания о том, что назначение на процедуру будет применяться путём произвольной выборки, математическими методами или при помощи лотереи может быть недостаточно. Объяснения должны быть более подробными. При проведении испытания с двумя группами испытуемым следует сказать:

- о 50% вероятности получения одного из двух видов лечения, которые при их конкретном заболевании считаются благотворными;
- что один из видов лечения является стандартным, а второй экспериментальным;
- что экспериментальное лечение считается, по меньшей мере, таким же хорошим, как стандартное;
- что их лечащий врач не будет определять, какое именно лечение они получат.

Если в исследовании предполагается использовать плацебо, надо предупредить испытуемых о вероятности получения различных видов лечения, в том числе о вероятности получения плацебо.

В двойных слепых исследованиях важно, чтобы испытуемые понимали, что ни они, ни их терапевт, ни исследователи не будут знать, какое лечение они получают.

Испытуемые должны понимать, что хотя они могут в любой момент прервать своё участие в исследовании, никто не будет сообщать им никаких сведений о том, какой вид (виды) лечения лучше или хуже, до тех пор, пока исследование не будет закончено. Значение тенденций развития болезни оказалось особенно велико во время испытаний экспериментальных лекарств от ВИЧ/СПИДа с применением плацебо. Когда достаточное количество данных демонстрировало эффективность применения препаратов для терапии ВИЧ/СПИДа, замедлявшим развитие болезни, испытуемым, получающим плацебо, открывали их статус и предлагали принимать это лекарство, поскольку продолжать давать им плацебо, зная, что экспериментальное лекарство показало свою эффективность, было признано неэтичным.

В двойных слепых клинических испытаниях должен предусматриваться механизм, позволяющий третьему лицу (не исследователю) вскрывать защитный код и получать доступ к информации о лечении конкретного испытуемого в случае, если состояние испытуемого ухудшается или имеет место неблагоприятная реакция, требующая медицинского вмешательства. Этот защитный механизм процедуры следует также разъяснить будущим испытуемым.

**Подбор испытуемых.** Подбор подходящей группы испытуемых для исследовательского проекта требует учёта ряда факторов, в том числе требований к научной схеме его проведения, восприимчивости к рискам, вероятности непосредственной пользы, практической реализуемости и соображений справедливости. От КЭ требуется, чтобы их конкретное решение по выбору испытуемых было *справедливым*.

Требование соблюдения справедливости при подборе испытуемых необходимо, чтобы обеспечить честное распределение тягот и выгод, получаемых от исследования.

В XIX и начале XX веков вся тяжесть исследований ложилась главным образом на плечи неимущих пациентов, получавших бесплатное лечение в госпиталях, тогда как выгоды от них получали, прежде всего, платные пациенты. Сегодня появляются проблемы, связанные с тем, что «богатые» страны переносят биомедицинские исследования в другие, более «бедные» страных, а полученные результаты используют у себя.

#### **Пример 12**

*В 1972 г. выяснилось, что в Таскеги (США) на протяжении 40 лет ставились опыты на чернокожих американцах, больных сифилисом, в котором нищие негры из районов сельского юга США, без их осознанного согласия, рекрутировались для испытаний по изучению естественного развития заболевания без лечения, притом, что воздействие болезни не ограничивалось только этой частью населения.*

Примеры такой несправедливой чрезмерной эксплуатации определённых слоёв населения требуют тщательного анализа организации подбора испытуемых для того, чтобы определить, не подвергаются ли некоторые группы населения (например, безработные, этнические и расовые меньшинства, лица, проходящие принудительное лечение) систематическому выбору только в силу лёгкой доступности, зависимого положения или лёгкой манипулируемости, а не по причинам, непосредственно связанным с изучаемой проблемой.

Лёгкая доступность, зависимое положение и подверженность манипулированию часто накладываются друг на друга.

#### **Пример 13**

*Студенты-психологи легко доступны для исследований по психологии, студенты-медики – для медицинских исследований; сотрудники кафедр клинической фармакологии для исследований биоэквивалентности; заключённые, пациенты учреждений для умственно отсталых, военнослужащие легко доступны для самых различных исследований; а служащие фармацевтических компаний-производителей с удовольствием участвуют в фармакологических исследованиях.*

Испытуемые, набираемые из этих слоёв общества, зависимы от лиц, которые выбирают их для участия в исследовании, что позволяет манипулировать ими.

Заключённые и пациенты учреждений для умственно отсталых содержатся под строгим контролем людей, расположения которых они должны добиваться рациональным поведением и, демонстрируя готовность выполнить необходимые задания, чтобы заслужить освобождение. Возможно, что в силу зависимой ситуации эти люди как потенциальные испытуемые полагают, что согласием на участие в исследовании они заслужат одобрение своих надзирателей, психиатров или социальных работников.

Раньше умственно отсталые пациенты и заключённые принимали на себя непропорционально высокие исследовательские риски, тогда как выгоды от исследований, в которых они участвовали, распределялись между всеми слоями населения. Эта ситуация привела к рекомендации требовать от исследователей обоснования любых предложений о привлечении пациентов госпиталей и других лиц, находящихся на лечении в специализированных учреждениях, а также непропорционально большого числа лиц, принадлежащих к расовым или этническим меньшинствам, или лиц с низким социально-экономическим уровнем.

Пациенты могут быть восприимчивы к реальному или воображаемому давлению с целью их привлечения к исследованиям. Если исследователь одновременно является лечащим врачом пациента, последний может считать себя обязанным участвовать в исследовании из желания сделать ему приятное, или из-за страха, что отказ от участия ухудшит их взаимоотношения. Пациенты, «прикреплённые» для оказания медицинской помощи к конкретному учреждению (например, госпитали для ветеранов или просто районные поликлиники), могут решить, что с ними будут хуже или менее благосклонно обращаться, если они откажутся от участия в исследовании.

Имея в виду всё сказанное, исследователи и КЭ должны быть внимательны к тому, чтобы защита уязвимых групп населения была достаточной и в то же время не оказалась *чрезмерной*, так что эти группы окажутся отстранёнными от участия в полезных для них исследованиях. Особенно это касается исследований, в которых применяется терапия, не имеющая альтернативного лечения (например, ВИЧ-инфекция).

**Стимулы участия.** Во всём мире каждый год тысячи пациентов получают деньги за участие в биомедицинских исследованиях или исследованиях поведения человека. Хотя вознаграждение обычно выплачивается в денежной форме, пациентам и здоровым добровольцам могут предлагаться другие виды вознаграждения как вместо, так и в дополнение к денежной форме. Примерами альтернативных форм вознаграждения могут являться бесплатное медицинское обслуживание, дорогие лекарства, дополнительный отпуск, академические поощрения (в форме оценки или рекомендательного письма). Независимо от формы вознаграждения суть вопроса не меняется – КЭ должны решить, справедливо ли проведён набор платных испытуемых, предоставлена ли им соответствующая информация и произведена ли оплата. Учитывая медицинский, профессиональный и образовательный статус испытуемых, их финансовое, эмоциональное и общественное положение, КЭ должны определить, не является ли вознаграждение, предлагаемое за участие в исследовании, одной из форм недостойного привлечения.

Одна из основных обязанностей КЭ состоит в том, чтобы обеспечить подлинную добровольность решения испытуемого об участии в исследовании, а также, чтобы обращение за получением согласия происходило только в обстановке, обеспечивающей будущему испытуемому достаточные возможности для принятия решения об участии или неучастии и минимизирующей возможность принуждения.

Явные случаи принуждения (т.е. прямые угрозы) выявить легко. Сложнее распознать **недостойное привлечение**. Предложение, от которого невозможно отказаться, в сущности является вынуждающим или **недостойным**.

Недостойное привлечение испытуемых может оказаться проблематичным, поскольку:

- слишком привлекательные предложения могут «затмить» для будущих испытуемых существующие риски или ослабить их способность принимать здравые решения;
- они могут также склонить испытуемых ко лжи или сокрытию информации, обнаружение которой исключило бы их участие в исследовательском проекте.

КЭ должны убедиться в том, что будущие испытуемые осознают добровольность своего участия и то, что их отказ от участия ни коим образом не отразится негативно на их отношениях с медицинским учреждением или его персоналом. Чтобы убедиться в этом, КЭ должны знать:

- о социальном статусе испытуемых;
- какие стимулы мотивируют их участие;
- при каких условиях им будет сделано предложение об участии.

Важным вопросом является проверка целесообразности стимула. Для исследований, в которых от испытуемых требуется перенести лишь небольшие неудобства или дискомфорт, обычно целесообразно скромное вознаграждение, включающее возмещение транспортных расходов, расходов на няню для ребёнка и т.п. В более сложных исследовательских проектах (например, в исследовании биоэквивалентности) оплата участия добровольцев производится

по установленной шкале расценок, учитывающей сложность исследования, виды и число процедур, затраты времени и ожидаемые неудобства или дискомфорт. Типовые расценки могут быть установлены за каждую пробу ткани или жидкости в зависимости от её типа (кровь, моча или слюна) и времени анализа (дневное или вечернее). Альтернативным вариантом оплаты может быть почасовая оплата или фиксированная плата испытуемым в зависимости от продолжительности исследования и необходимости госпитализации. За дополнительные неудобства обычно полагается доплата (например, за следование определённой диете). На размер оплаты могут влиять многие факторы, так что КЭ может потребоваться выяснение существующих стандартов оплаты, а также какие неудобства ожидаются в том или ином конкретном исследовании, чтобы вынести решение об обоснованности размера оплаты. В некоторых европейских медицинских учреждениях существует потолок оплаты, которую может получить испытуемый в любом единичном исследовании или в течение установленного периода времени (например, за год или полугодие).

Одной из наиболее сложных проблем для КЭ является оценка целесообразности размеров платежа за участие в экспериментах, предполагающих серьёзный риск или значительные неудобства. Для КЭ практически невозможно определить, какое количество денег или какой вид вознаграждения окажет недостойное влияние на конкретного индивидуума, вынуждая его принять данную степень риска. Хотя в обществе в целом считается, что рискующий заслуживает вознаграждения, распространение этого принципа на оплату испытуемым, участвующим в биомедицинских исследованиях и исследованиях по изучению поведения человека, всё ещё дискутируется. Целесообразность предлагаемого платежа является вопросом, по которому КЭ должен определиться при выработке своей политики.

Среди членов КЭ распространены две точки зрения относительно проблемы оплачиваемого риска.

- 1) *Одна позиция* заключается в том, что здоровые добровольцы свободны в своём волеизъявлении, и, так как оценка приемлемости риска и значимости получаемых выгод является их личным делом, КЭ должны воздержаться от навязывания потенциальным испытуемым своей точки зрения. Если придерживаться этой позиции, то ответственность КЭ заключается в обеспечении должной информированности при получении согласия.
- 2) *Другая позиция* состоит в том, что КЭ должны защищать потенциальных испытуемых от таких форм привлечения, которые могут повлиять на их способность добровольного и информированного волеизъявления. В этом плане следует отметить, что аналогичные проблемы могут быть вызваны не только финансовыми стимулами. Для лиц с ограниченными финансовыми возможностями и серьёзными проблемами со здоровьем бесплатная медицинская помощь может оказаться значительным стимулом для участия в исследовании (даже если не оказывается терапевтического воздействия). По вопросу, считать ли неприемлемым такой вид вовлечения, консенсуса так и не достигнуто. При оценке этого вопроса КЭ мог бы отследить социальный статус согласившихся принять участие и выявить соотношение среди них лиц со скудными средствами и тех, кто в состоянии получить качественную медицинскую помощь за счёт системы ОМС или за свой. Для выяснения этого КЭ может потребоваться мониторинг за привлечением испытуемых.

# ЧАСТЬ III

## СОЗДАНИЕ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КОМИТЕТОВ ПО ЭТИКЕ

### Глава 1.

#### История создания, юрисдикция, международное сотрудничество

Современная международная система общественного и государственного контроля обеспечения прав, достоинства и автономии субъектов биомедицинских исследований и соблюдения всеобщих этических принципов проведения испытаний с участием человека предусматривает создание независимых общественных институтов – Комитетов по Этике (КЭ).

В соответствии с правилами Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice – GCP), ни одно исследование, предусматривающее участие людей, не может быть начато без предварительного рассмотрения и одобрения КЭ. Обязательность независимости этической экспертизы предусмотрена универсальным международным документом, направленным на соблюдение прав человека в биомедицинском исследовании – Хельсинкской Декларацией 1964 г. и её последующими редакциями. Деятельность КЭ регламентируется различными нормативными и государственными актами в странах европейского сообщества и США. Так в 1974 г. американский Department of Health and Human Services принял так называемое «Общее Правило» («Common Rule»), согласно которому *все исследователи* должны получать одобрение КЭ (в США они называются Институтскими наблюдательными советами – Institutional Review Board/IRB, аналог КЭ) для каждого исследования с участием человека в качестве субъекта. В настоящее время ни одна официальная инстанция США, Западной Европы и Японии, дающая разрешение на медицинское использование нового препарата, не принимает к рассмотрению результаты исследования, проведенного без санкции КЭ. Более того, нормальной практикой для большинства цивилизованных стран является обращение в КЭ в случае любого биомедицинского исследования с участием человека в качестве субъекта, а не только для клинического испытания, инициированного фармацевтической компанией. Тем самым учёные оберегают себя от обвинений в недопустимых и неэтичных экспериментах и, соответственно, от возможных судебных исков.

#### *Пример 14*

*Во Франции исследователь, начавший клиническое испытание без одобрения КЭ, может быть приговорен к тюремному заключению на срок от 2 до 12 мес. и значительному штрафу. В ФРГ, если врач-исследователь провёл исследование без одобрения этической комиссии своего Университета или центральной КЭ при Врачебной палате, эта Врачебная палата может на следующий год не включить его в корпоративный договор страхования профессиональной ответственности.*

Создание КЭ в России имеет десятилетнюю историю. Первоначально создание КЭ имело место в отдельных исследовательских центрах, участвующих в международных, многоцентровых исследованиях, и было инициировано зарубежными фармацевтическими компаниями, требующих одобрения КЭ для проведения таких исследований. В начале 90-х годов был начат процесс создания национальных КЭ, были созданы 5 центральных Комитетов по биоэтике. Первым в 1993 г. был учреждён Национальный Комитет по биоэтике Российской Академии Наук, затем Комитет при Президиуме РАМН, при Российской медицинской Ассоциации, при Ассоциации врачей и при Министерстве здравоохранения РФ. В 1998 г. вступил в силу закон «**О лекарственных средствах**», в котором определяются



основные принципы клинических исследований, в том числе необходимость информирования пациента и т.д., одобрение клинических исследований Комитетом по этике при Минздраве РФ. После принятия Закона РФ «*О лекарственных средствах*» в соответствии с его 37 статьёй был создан Комитет по Этике при Федеральном органе контроля лекарственных средств. В декабре 2000 г. был создан Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований. Последние годы более активно стали создаваться и локальные Комитеты по Этике (ЛЭК) при различных учреждениях здравоохранения (больницах, институтах и т.д.).

Существенным в плане создание системы этической экспертизы в РФ, является факт всё большего включения РФ в международную систему биомедицинских исследований. В свою очередь, современной тенденцией международного процесса по совершенствованию этической экспертизы, в последние годы стал процесс гармонизации стандартов этической экспертизы в глобальном мировом масштабе и развитие условий создания национальных систем, что нашло отражение в проекте Стратегической инициативы по созданию возможностей для этической экспертизы (Strategic Initiative for developing Capacity for Ethical Review [SIDCER]), которая была предложена ВОЗ в 2000 году. В рамках развития данного проекта ВОЗ повсеместно в мире происходит движение по организации общественных Форумов членов Комитетов по Этике. В настоящее время создано 6 Форумов в различных регионах мира: Африка, Латинская Америка, Азия и Тихоокеанский регион, Северная Америка, включающая США и Канаду, и Форум Комитетов по Этике государств-участников СНГ (ФКЭ СНГ).

Представители многих международных организаций (ВОЗ, ЮНЕСКО, Совет Европы, Европейская Комиссия и т.д.) стремятся к взаимодействию Форумов между собой, не ограничиваясь своими регионами, обсуждая культуральные различия, особенности законодательства разных государств, местные тенденции практической медицины и научно-исследовательской деятельности. Первым международным документом программы SIDCER было «*Руководства по Деятельности Комитетов по Этике, осуществляющих экспертизу биомедицинских исследований*» (2000 г.), далее было подготовлено дополнительное руководство «*Инспектирование и оценка проведения этической экспертизы*» (2002 г.).

ФКЭ СНГ был учреждён участниками первого совместного Семинара для членов Комитетов по Этике государств-участников СНГ, который состоялся 19-21 марта 2001 г. в Санкт-Петербурге, Россия. ФКЭ СНГ, разделяя основные приоритеты инициативы ВОЗ – SIDCER, имеет главную цель способствовать развитию биоэтики в регионе стран СНГ, уделяя особое внимание этике биомедицинских исследований.

Достижение названной цели предусматривает следующие направления деятельности:

- обеспечение возможности регулярных встреч и обсуждений проблемных вопросов биоэтики в регионе;
- сохранение и развитие региональных традиций этики и биоэтики в рамках современных тенденций и дискуссий по проблемам биоэтики;
- создание и улучшение системы взаимодействия между КЭ, различного уровня, проводящими экспертизу биомедицинских исследований в регионе;
- содействие в организации обучения и тренинга по вопросам биоэтики членов КЭ в регионе;
- содействие и методическая помощь в создании и развитии национальных, региональных и локальных организаций, занимающихся вопросами биоэтики в регионе;
- осуществление деятельности в качестве регионального центра по сотрудничеству по развитию этической экспертизы;
- помощь в практическом применении стандартных процедур этической экспертизы в регионе с учётом «*Рекомендаций Комитетам по Этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований*» (ВОЗ, 2000);

- содействие в создании национальных Форумов членов Комитетов по Этике в государствах-участниках;
- координация взаимодействия между государствами-участниками по вопросам биоэтики и этической экспертизы биомедицинских исследований в регионе;
- организация международных встреч и симпозиумов;
- обеспечение регионального представительства в международных организациях и встречах по вопросам биоэтики.

Конкретными этапами в жизни Форума Комитетов по Этике государств-участников СНГ за период с момента его создания в 2001 г. стали следующие события:

- создание постоянно действующего Семинара по актуальным вопросам этики биомедицинских исследований, который каждый год проходит в одной из стран СНГ;
- совершенствование и гармонизация законодательных основ этической экспертизы в регионе стран СНГ, что нашло отражение в разработке модельного закона Межпарламентской Ассамблеи государств-участников СНГ (МПА СНГ) – «*О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях*»;
- разработка стандартных операционных (рабочих) процедур (СОП) для работы Комитетов по Этике в СНГ, издание двух сборников, Санкт-Петербург 2004, 2005, 100 стр.;
- перевод и распространение в регионе рекомендаций ВОЗ для Комитетов по Этике (2000-2002 гг.).

За период с марта 2001 г. по март 2005 г. в рамках работы ФКЭ СНГ были организованы и проведены 9 международных семинаров и конференций с изданием материалов на русском и английском языках в 5 странах СНГ. В 2005 г. в Минске (Беларусь) были проведены Региональные консультации экспертов в области этики и биоэтики, где широко обсуждались вопросы этической экспертизы биомедицинских исследований и образовательные программы по биоэтике.

Открыт сайт ФКЭ СНГ: [www.feccis.net](http://www.feccis.net), на котором можно найти информацию о Форуме, его участниках и конференциях, образовательных программах, ознакомиться с международными документами, регламентирующими этические вопросы.

Главным в работе ФКЭ СНГ является обеспечение новой возможности получения информации и знаний для решения этических, правовых и социальных вопросов, возникающих у членов Комитетов по Этике различного уровня и других лиц, вовлечённых в биомедицинские исследования, а также открытие свободной дискуссии между коллегами и обмена опытом. Эта возможность, безусловно, может быть использована для информирования и обучения членов КЭ.

## Глава 2.

### Практические рекомендации по созданию Устава (Положения) Комитета по Этике

Комитеты по Этике (КЭ) в своей деятельности должны руководствоваться принципами *независимости, компетентности, плюрализма, справедливости и прозрачности*.

**Справедливость** требует, чтобы все выгоды и тяготы исследований честно распределялись между всеми социальными группами и классами общества, принимая во внимание пол, возраст, материальное положение, культуру и этническую принадлежность.

В своём составе, процедурах и механизме принятия решений Комитеты по Этике должны быть *независимы* от административно-управленческих, ведомственных, профессиональных, финансово-экономических и политических влияний.

**Компетентность** КЭ выражается в высокой квалификации каждого члена в своей профессиональной сфере и компетентности в области биомедицинских исследований, что обеспечивает междисциплинарный подход при обсуждении клинических исследований, в понимании принципов клинических исследований и знании правил Качественной Клинической Практики (GCP). Непременным условием компетентности комитета является высокая квалификация и четкая работа его протокольной группы (или секретариата).

**Плюрализм** КЭ гарантируется разнородностью профессий, возраста, пола, конфессий его членов. Этот принцип требует участия в обсуждении по возможности от всех членов Комитета для отражения разных точек зрения на ту или иную проблему.

**Прозрачность** деятельности КЭ обеспечивается прозрачностью принципов его работы, регламента и т.п. Гарантии качества их деятельности зависят от определения Стандартных Операционных Процедур (СОП), преемственности деятельности, эффективности, надежности, открытости в общении.

Взяв за основу текст данной Главы, можно подготовить юридически приемлемое Положение (Устав) КЭ в медицинском или научно-исследовательском учреждении.

Данный документ должен состоять из нескольких частей:

- 1) Общие положения
- 2) Цели и задачи
- 3) Полномочия
- 4) Регламентация и деятельность

#### 1. Общие положения.

Комитет по Этике создаётся под эгидой национального или местного департамента здравоохранения, на базе медицинских учреждений или других национальных, региональных, местных представительных органов, в качестве общественного объединения без образования юридического лица. Комитет создаётся в соответствии с законодательством Российской Федерации и рядом международных актов, имеющих отношение к охране здоровья граждан, и в своей деятельности руководствуется законодательством Российской Федерации, настоящим Положением и международными нормами по защите прав и достоинства человека, а также общепризнанными принципами и нормами биоэтики. Комитет представляет собой независимый орган, не подвергающийся контролю со стороны любого министерства, ведомства или органа власти и исходить из принципов добросовестного выполнения доклинических испытаний и клинических исследований (Качественной Клинической Практики/GCP, Качественной Лабораторной Практики/GLP, Качественной Статистической Практики/GSP, Качественной Производственной Практики/GMP), охраны и гуманного отношения медиков-экспериментаторов к лабораторным животным. Деятельность Комитета направлена на защиту прав и достоинства человека.

Создание КЭ обычно инициируется и утверждается руководством медицинского учреждения для дальнейшего независимого рассмотрения этических аспектов проведения биомедицинских клинических (доклинических) испытаний (исследований) лекарственных средств, технологий, материалов и изделий медицинского назначения, биологически активных веществ.

КЭ не должен иметь прямой заинтересованности в конкретном исследовании (испытании). Независимо от исследователя, заказчика, спонсора или медицинского учреждения Комитет рецензирует планы исследований и механизмы защиты прав человека и его безопасности. Все подразделения медицинских учреждений, проводящие исследования на людях, обязаны взаимодействовать с КЭ.

КЭ не должен стремиться к прибыли/выгоды в качестве цели своей деятельности и не должен распределять полученную прибыль/выгоду между своими членами и учредителями. Тем не менее, заказчик/спонсор может компенсировать административные расходы, при этом оплата не зависит от того, одобрены ли документы или относительно исследования принято какое-либо другое решение.

КЭ – открытый орган. Информация об его членах, графике работы, всех принятых решениях не может быть конфиденциальной.

## **2. Цели и задачи КЭ**

Основными целями работы Этического комитета являются: защита прав и интересов вовлечённых в исследование испытуемых; защита прав и интересов исследователей. Для выполнения указанных целей Комитет по Этике решает следующие задачи:

- проводит независимую экспертизу документов исследования согласно Стандартным Операционным (рабочим) Процедурам (СОП/SOP) данного КЭ;
- независимо и объективно оценивает безопасность и соблюдение прав человека по отношению к испытуемым, как на стадии планирования, так и на стадии проведения исследования.
- оценивает соответствие программы проведения исследования (дизайн, метод рандомизации и т.д.), квалификации исследователей и техническое оснащение исследовательского центра правилам проведения Качественных Клинических Исследований (GCP);
- осуществляет мониторинг соблюдения международных и национальных этических норм при проведении исследований в практическом здравоохранении;

Предметом экспертизы КЭ являются все биомедицинские исследования с участием людей в качестве испытуемых.

## **3. Полномочия КЭ**

- Осуществлять этическую экспертизу представленных документов, как до начала исследования, так и процессе его проведения.
- На основании экспертного заключения путём голосования принимать решения: одобрить, не одобрить или отозвать ранее данное одобрение.
- Осуществлять последующее наблюдение за ходом исследования посредством изучения регулярных отчётов и/или визитов представителей КЭ в исследовательский центр.
- Для осуществления своей деятельности члены Комитета вправе запрашивать у фармацевтических компаний, контрактно-исследовательских организаций (CRO), исследовательских центров документы по рассматриваемым Комитетом вопросам, при необходимости, приглашать на заседания КЭ представителей вышеназванных организаций.
- Развивать и осуществлять международные контакты и связи в области проведения клинических исследований.
- Содействовать созданию независимых КЭ при других медицинских учреждениях.

- Участвовать в разрешении этических конфликтов, возникающих в текущей работе медицинского учреждения вне исследовательской деятельности.

#### **4. Регламентация и деятельность КЭ**

- Комитет состоит из специалистов в области биологии и медицины, социально-гуманитарных наук, включая юристов, специалистов смежных дисциплин различных по полу и возрасту.
- КЭ возглавляет Председатель, среди членов КЭ также есть заместитель(и), секретариат.
- Члены Комитета избираются на определённый срок (3-5 лет).
- Комитет имеет свой регламент и план работы, которые разрабатываются и утверждаются в соответствии с настоящим Положением.
- Заседания КЭ проводятся в закрытой форме с соблюдением кворума.
- При необходимости КЭ имеет право привлекать к этической экспертизе независимых экспертов без права решающего голоса при условии соблюдения конфиденциальности.
- Текущие результаты работы КЭ оформляются в форме выписок из протокола заседаний и доводятся до Заявителя в определённый СОП срок.
- Результаты работы КЭ за год оформляются в виде годовых отчётов, которые хранятся в КЭ.
- Регламент работы и условия хранения документации должны обеспечивать соблюдение конфиденциальности работы Комитета.

### **Глава 3.**

## **Стандартные операционные процедуры**

**Стандартные операционные процедуры (СОП/SOP/Standard Operation Procedures)** – это набор инструкций или пошаговых действий, которые надо осуществить, чтобы выполнить ту или иную работу.

СОП делает процесс работы и его результаты последовательными, согласованными, предсказуемыми и воспроизводимыми. Несомненны преимущества, достигаемые при применении СОП: чёткое распределение задач по компетенции, обеспечение качества и логической последовательности действий, СОП полезны для обучения нового персонала, служат в качестве справочника для проверки на соответствие, дают возможность чётко работать персоналу в отсутствие руководства.

СОП – это документ, где записаны применяемые в Комитете по Этике процедуры и отражена его политика. В письменном руководстве относительно процедур Комитета по Этике сказано: «...описывайте порядок действий пошагово и с достаточными подробностями, чтобы человек со стороны мог понять, как работает Комитет по Этике и как он выполняет главные свои функции».

Подробное детальное изложение модельных СОПов было осуществлено в рамках деятельности Форума в «Рекомендациях Комитетам по Этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований» 2000 г. и «Стандартные операционные (рабочие) процедуры деятельности Комитетов по Этике» 2004 г., 2005 г.

Одной из целей настоящих Рекомендаций является ознакомление с основными процедурными элементами деятельности КЭ, которые требуются для работы Комитетов по Этике любого уровня. К ним относится блок СОП по написанию и созданию Стандартных Операционных Процедур и деятельности КЭ; СОП по этической экспертизе различных документов исследования; специальное значение имеют СОП, посвящённые архивации документации.

Создание СОП входит в сферу ответственности специально назначенных квалифицированных членов КЭ или экспертов. При распространении, каких бы то ни было СОП или Руководств, Секретариат КЭ или назначенные лица обязаны действовать в соответствии с правилами и системой, принятой в данном КЭ.

### Правила создания СОП

Каждый Комитет по Этике должен создать и в последующем руководствоваться собственным набором СОП, точка приложения и сфера влияния которых, отражает деятельность данного КЭ и соответствует международным и национальным стандартам по этической экспертизе в биомедицинских исследованиях. С целью унификации и соблюдения должного формата изложения, при написании СОП следует руководствоваться следующими правилами:

- использование стандартных определений и обязательное включение трактовки термина в содержание СОП;
- использование стандартного формата и последовательности изложения содержания;
- определение принадлежности СОП к деятельности конкретного КЭ;
- обязательное обсуждение содержания СОП на заседании КЭ и одобрение Председателем КЭ.

КЭ учреждения работает в соответствии с внутренними правилами, как описано в СОП. СОП способствуют соблюдению принципа открытости в деятельности КЭ по отношению со сторонними лицами и организациями. Устаревшие СОП должны храниться в надёжном месте, их нельзя уничтожать, даже если процедура более не используется. СОП, вышедшие из употребления, называются неактивными и должны храниться в папке «Архивы СОП». Новые (или обновленные) СОП вступают в силу, с момента подписания СОП председателем КЭ.

### I. СОП: организация КЭ

**Состав КЭ.** Эта СОП определяет цель создания каждого конкретного КЭ и его состав, обеспечивающий полноценную работу. Данная СОП относится ко всем видам деятельности КЭ любого уровня (национальный, региональный и локальный).

**Цель создания КЭ** – обеспечение независимой экспертизы, консультирование и принятие решений по вопросам этики касательно биомедицинских исследований, предусматривающих участие людей. Состав членов КЭ может включать от 5 до 15 человек (в зависимости от реального объёма этической экспертизы). Члены КЭ должны представлять различные области знаний для того, чтобы обеспечить полное и адекватное рассмотрение исследований, обычно проводимых в данном учреждении. В число членов КЭ должен входить, по крайней мере, один специалист в области медицины, один специалист, сферой основной деятельности которого не является область науки и, по крайней мере, один, не являющийся сотрудником данного учреждения. Члены КЭ должны представлять различные области знаний для того, чтобы обеспечить полное и адекватное рассмотрение исследований, обычно проводимых в данном учреждении.

КЭ организовывается по распоряжению руководителя учреждения, при котором создаётся КЭ. Члены КЭ выбираются по их личностным качествам, на основе их интересов, знания и опыта в области этики или науки, а также на основании стремления и согласия уделить необходимое время и усилия для работы в КЭ. Члены КЭ выбираются, как правило, не более чем на 3 года и срок их полномочий может быть продлён по решению членов КЭ или председателя КЭ (руководителя учреждения), но не более чем на два следующих один за другим, срока. КЭ должен проводить частичную ротацию после трёхлетнего периода членства, до двух следующих один за другим сроков, но следует также стремиться к обеспечению преемственности кадров в КЭ. При вступлении в КЭ каждый участник должен подписать соглашение о конфиденциальности, обеспечивающее сохранение в тайне от неуполномоченных на то лиц информации, позволяющей установить личность участника

исследования и данных исследования, не подлежащих разглашению. Члены КЭ должны указать об имеющемся у них каком-либо конфликте интересов или какой-либо степени заинтересованности – в финансовом, профессиональном или ином отношении – в какой-либо проект или предложение, подлежащие рассмотрению. КЭ должен определить возможность и условия участия членов КЭ, имеющих какой либо конфликт интересов, в обсуждении и формировании рекомендаций или решения КЭ. Члены КЭ могут уйти в отставку со своего поста, представив прошение об отставке председателю КЭ. Члены КЭ могут быть также дисквалифицированы по решению КЭ при наличии соответствующих аргументов (голосование). Члены КЭ, ушедшие в отставку или дисквалифицированные могут быть заменены в результате соответствующих назначений новых членов КЭ.

**Независимые консультанты.** КЭ может опираться в своих суждениях относительно отдельных Протоколов исследования или рекомендаций на мнение независимых консультантов (экспертов) по определённым вопросам, однако их голос является совещательным, а не решающим.

Независимый консультант может назначаться председателем КЭ или может существовать список независимых консультантов, включающий в себя экспертов по узкоспециализированным дисциплинам, вопросам юриспруденции, религии и др.

Независимые консультанты, как и все члены КЭ, должны подписать соглашение о конфиденциальности / конфликте интересов, касающиеся участия в дискуссиях, назначений, информации об участниках исследований и других соответствующих вопросах.

Распределение обязанностей среди членов КЭ. Надлежащее функционирование КЭ в соответствии со своей сферой ответственности: обеспечивают следующие должностные лица: председатель; заместитель(и) председателя; секретариат. Председатель: отвечает за организацию совещаний, приглашает независимых консультантов для проведения специфической экспертизы для КЭ по предложенному Протоколу (Программы) исследования. Заместитель председателя: отвечает за проведение заседаний в отсутствие председателя и за помощь ему в проведении заседаний, может отвечать за определённую сферу деятельности, например за экспертизу инициативных (диссертационных) работ. Секретариат: отвечает за административный аспект деятельности КЭ. Секретариат, в зависимости от уровня КЭ и численности его состава, полномочий и объёма выполняемой работы может состоять из секретаря КЭ и вспомогательного штата административных работников.

Секретариат должен иметь следующие функции:

- организация эффективного делопроизводства по каждой полученной Заявке;
- подготовка, ведение и распространение папок исследований;
- организация регулярных заседаний КЭ;
- подготовка повестки дня и ведение протоколов заседания;
- ведение документации КЭ и архива;
- осуществление связи с членами КЭ и подателями заявок;
- обеспечение подготовки персонала и членов КЭ;
- организация подготовки, рассмотрения, пересмотра и рассылки документов
- обеспечение необходимой административной поддержки для Комитета по Этике, его председателя в связи с относящейся к его компетенции деятельностью (например, доведение решения по заявке до её подателя);
- обеспечение обновления информации по релевантным (значимым) и современным вопросам, касающимся этики применительно к исследованиям в области здравоохранения,
- предоставления современной литературы членам Комитета.

Обязанности и сфера ответственности членов КЭ:

- участие в заседаниях КЭ;
- рассмотрение, обсуждение, рецензирование предложений относительно исследований, представленных на экспертную оценку;
- рассмотрение отчётов о серьёзных случаях побочных эффектов и отслеживание рекомендуемых соответствующих действий;
- изучение отчётов о ходе исследований и контроль за текущими исследованиями;
- оценка окончательных отчётов об исследованиях и их результатов;
- обеспечение конфиденциальности документов и их обсуждения на заседаниях КЭ;
- объявления о конфликте интересов;
- участие в образовательных мероприятиях в сфере биомедицинских исследований.

**Требования по кворуму.** Присутствие на заседании КЭ минимального количества членов КЭ для кворума (например, не менее половины членов, 50%+1 и т.д.), отвечающих требованиям распределения по профессиональной квалификации, полу, месту работы. Эти требования должны соблюдаться на протяжении всего обсуждения и во время голосования.

**Роспуск КЭ.** КЭ автоматически распускается, если учреждение прекращает своё существование, не проводится биомедицинские исследования с участием людей или в процессе работы КЭ нет возможности прийти к консенсусу.

## II. СОП: Повестка дня заседания

Цель настоящей СОП – охарактеризовать административный процесс и обеспечить инструкциями по подготовке, экспертизе, одобрению и распространению повестки дня, плана работы, рассылки информации и составления информационных писем по заседанию КЭ учреждения. Данная СОП применяется при подготовке всех регулярных заседаний КЭ на трёх основных стадиях: перед, во время и после заседания.

Необходимо подготовить повестку дня очередного заседания и ранжировать каждый документ/набор документов по конкретному исследованию в соответствующую область экспертизы:

- для ускоренной экспертизы;
- для первичной экспертизы;
- для экспертизы повторно представленных протоколов исследования;
- для экспертизы поправок к протоколам исследования;
- для текущей экспертизы;
- для экспертизы процедуры завершения исследования;
- для экспертизы окончательных отчётов;
- для экспертизы отчётов по нежелательным явлениям.

Во время заседания, Секретариат докладывает повестку Председателю. Секретариат ведёт записи по ходу заседания и фиксирует принятое решение. Председатель информирует членов КЭ и присутствующих о правилах заседания и оставшихся нерешённых вопросах. Заседание проходит по намеченному плану, но при этом Председатель может сделать отклонения от повестки дня в зависимости от ситуаций.

КЭ разрешает исследователям, менеджерам (разработчикам) проекта, присутствовать на заседаниях, касающихся их исследований для представления проекта. Исследователям разрешается также кратко изложить суть их проектов и ответить на возникшие у членов КЭ вопросы.

Процесс одобрения начинается с момента, когда эксперты дадут краткую информацию об исследовании, расскажут о результатах своих наблюдений с комментариями. В случае отсутствия Экспертов Секретариат даёт краткое описание исследования, зачитывает комментарии и решение Экспертов. Затем, после представления исследования открывается дискуссия среди членов КЭ, и выслушиваются их комментарии.



**Голосование.** Для избежания конфликта интересов голосовать могут только независимые от исследователя и спонсоров исследования члены КЭ.

Голосование допускается только тогда, когда все приглашённые (в том числе и лица, представляющие Исследование) и члены КЭ, вступившие в конфликт интересов, покинут зал заседания.

**После заседания КЭ.** По окончании каждого заседания, протокол заседания Секретарь подписывает и датирует документы по результатам своей проверки.

После проверки Секретариата Председатель КЭ проверяет протокол заседания и решение, датирует их и ставит свою подпись. Секретариат архивирует документов в соответствии с СОП по архивации.

### III. СОП: Первичная экспертиза Протокола исследования

Цель: данная СОП описывает деятельность КЭ по отношению к первично представленным для экспертизы материалам исследования. В обязанности лиц, осуществляющих экспертизу, входит тщательное изучение переданных им материалов исследования, изложение замечаний, комментариев, рекомендаций и решения в форме оценки Протокола (Программы) исследования с последующей передачей в Секретариат КЭ.

Секретариат КЭ осуществляет приём, проверку полноты содержания и принятие к делопроизводству всех полученных для экспертизы материалов биомедицинских исследований. Представление от Заявителя проверяется на наличие подписи главного исследователя, на представлении от Заявителя ставится подпись одного из членов секретариата и дата по утверждённой форме, удостоверяющая получение документов. Определяется срок проведения экспертизы по установленным правилам и ближайший срок, и возможность представления данного Протокола исследования на заседании КЭ. При отсутствии необходимых документов, (если таковое имеет место), секретариат доводит эту информацию до сведения Заявителя.

Кроме того, секретариат формирует специальные файлы для каждого отдельного биомедицинского исследования, распределяет документы для экспертизы, а после их одобрения доводит до сведения Заявителя результаты экспертизы.

**Заседание КЭ.** Эксперт кратко представляет в устной или письменной форме резюме Протокола исследования со своими комментариями. Возможно представление Протокола исследования представителем исследовательского центра или разработчиком проекта (при инициативных исследованиях.). Председатель или уполномоченное лицо проводит обсуждение каждого рассматриваемого документа (например: протокол, информированное согласие, сведения об исследователях и исследовательском центре и рекламные материалы для набора испытуемых).

Рекомендации по внесению коррекции в Протокол исследования, форму информированного согласия и/или рекламные материалы для набора испытуемых, заносятся в протокол заседания как «поправки, предложенные КЭ» и направляются Заявителю. Председатель или уполномоченное лицо объявляет голосование. По результатам голосования могут быть приняты следующие варианты решений:

- одобрить проведение исследования без замечаний;
- одобрить проведение исследования с несущественными замечаниями, после исправления которых, Выписка о решении КЭ может быть выдана исследователю без повторного рассмотрения;
- внести изменения в процедуры и материалы исследования (с указанием необходимых изменений) и вновь представить на рассмотрение;
- не разрешить проведение исследования (с указанием причин отказа);
- если по Протоколу исследования вынесено положительное решение (одобрение), КЭ указывает, с какой частотой будет проводиться текущая экспертиза по данному исследованию. Секретариат сообщает Заявителю (исследователю или спонсору) о решении, принятом на заседании КЭ (устно и письменно).

Заявителю в установленный срок от момента заседания КЭ выдаётся Выписка из протокола, содержащая перечень документов, одобренных КЭ, указаны сроки проведения текущей экспертизы и проверки выполнения исследователем других обязательств на протяжении всего исследования. В выписке указывается отсутствие конфликта интересов членов КЭ, присутствующих на данном заседании, например «проф. Сидоров Алексей Юрьевич в голосовании не участвовал, т.к. является главным исследователем по данному Протоколу». Каждая страница решения КЭ визируется. При необходимости выдаётся список членов КЭ. Факт выдачи Выписки из протокола заседания (отправки по почте, E-mail) секретариат регистрирует.

Если КЭ голосует за отклонение Заявки на проведение биомедицинского исследования, Секретариат незамедлительно извещает Заявителя в письменной форме о принятом решении и причинах отклонения Заявки. Если Заявитель хочет подать апелляцию, он может это сделать, обратившись в Секретариат. Информация о процедуре апелляции должна содержаться в письме о решении КЭ, посланном Заявителю. Если КЭ проголосовал за внесение изменений в любой из документов, Секретариат либо делает изменения, либо посылает Заявителю письменное уведомление по поводу конкретных изменений с просьбой внести Поправки и повторно предоставить документы в КЭ.

#### IV. СОП: Инициативные исследования

Инициативные исследования (диссертационные работы) являются также первичной экспертизой, однако, учитывая актуальность этого раздела и особенности, присущие этому виду экспертизы, мы выделяем это в отдельный СОП.

Согласно Бюллетеню Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства Образования РФ №3 от 2002 г. **«О порядке проведения биомедицинских исследований у человека»**:

*«Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России обращает внимание руководителей диссертационных советов, что при принятии к рассмотрению и защите диссертаций, тематика которых связана с использованием лекарственных средств (как зарегистрированных, так и новых, находящихся на рассмотрении), методов диагностики и лечения у человека, необходимо проверять их соответствие международным и российским законодательным актам в юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека».*

*«Таким образом, при планировании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования соискатель учёной степени должен строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией Минздрава России, а также получить письменное информированное согласие лиц, участвующих в биомедицинском исследовании, либо их законных представителей и одобрение на проведение исследования независимого локального этического комитета».*

*«Без соблюдения всех вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами».*

Процедура этической экспертизы диссертационных работ должна проводиться перед утверждением темы на Учёном Совете, а также может проводиться в процессе выполнения работы, если работа уже начата.

Исполнитель подаёт в Комитет по Этике за срок, оговоренный СОП (например, 2 недели) до планируемого заседания следующие документы:

- аннотацию диссертационной работы;
- Протокол планируемого исследования;
- краткую аннотацию на используемые лекарственные препараты;
- профессиональную автобиографию исследователя и его научного руководителя (на русском языке);
- форму информированного согласия и информацию для пациента (если необходимо);
- Индивидуальную Регистрационную Карту (ИРК) пациента (если необходимо);

- сертификаты исследователя по Качественной Клинической Практике (GCP) и/или Качественной Лабораторной Практике (GLP) - если таковые имеются; если их нет, то соискатель должен их получить в любом образовательном учреждении.

Технический секретарь осуществляет регистрацию документов, подаваемых в Комитет по Этике. Председатель или заместитель председателя равномерно распределяет все диссертационные работы между членами Комитета по Этике для проведения экспертизы. эксперт изучает предоставленные документы и составляет экспертное заключение. На заседании экспертные заключения заслушиваются, при возникновении у эксперта или у членов КЭ вопросов по диссертационной работе, на следующее заседание приглашается диссертант и/или его научный руководитель. При необходимости этические аспекты работы могут быть оценены независимым экспертом, мнение которого будет учтено при принятии решения КЭ. Принятое КЭ решение фиксируется в протоколе заседания. В срок, установленный СОП данного КЭ, исследователю диссертанту на руки предоставляется Выписка из протокола заседания КЭ с обязательным указанием конфликта интересов, если он имел место.

#### V. СОП: Экспертиза Поправок к Протоколу

Цель данной СОП – описать процедуру экспертизы Поправок к Протоколу (Программы) исследования в КЭ. Данная СОП предназначена для работы с предварительно одобренным протоколом исследования, в который позднее были внесены Поправки, в связи с чем Поправка или Протокол исследования с включенным текстом поправки, принятой до написания финальной версии, представлен на дополнительное одобрение КЭ. Поправки к Протоколу исследования не могут быть приняты, пока они не рассмотрены и одобрены КЭ. Ответственным за работу с Поправками является Секретариат КЭ. Пакет документов по Поправкам к Протоколу исследования готовится Заявителем (спонсором или главным исследователем) и включает в себя заявку от Заявителя о необходимости внесения Поправок в ранее представленный и одобренный КЭ Протокол исследования, в которой необходимо описать поправку и причину её введения, все расхождения с оригинальным протоколом исследования и указать ожидаемые эффекты после введения Поправки. Все изменения или модификации должны быть подчёркнуты или выделены (например, курсивом или жирным шрифтом) После ознакомления с представленными документами председатель КЭ принимает решение о характере требуемой экспертизы Поправки (ускоренная или полная).

Поправки к Протоколу исследования, которые предусматривают изменение дизайна исследования, сопряжённое, по мнению председателя КЭ, с потенциальным увеличением риска для участников исследования (дополнительная терапия, изменения в критериях включения/исключения, изменения в способах введения препарата, увеличение дозировок препарата и т.д.) требуют полной экспертизы. Поправка, суть которой состоит, например, в увеличении количества исследовательских центров, изменении адреса центральной лаборатории и т.д. может быть подвергнута ускоренной экспертизе.

Председатель, его заместитель или ответственный секретарь представляют поправку на заседании КЭ и другие относящиеся к исследованию документы, затем проводится голосование. По результатам голосования могут быть приняты следующие варианты решений:

- одобрить поправку к Протоколу исследования, новую версию Информированного Согласия и т.д. без замечаний;
- приостановить исследование до момента предоставления необходимой информации;
- не приостанавливать исследование как уже одобренное, но запросить дальнейшую информацию о поправке и её влиянии на ход одобренного исследования;
- отклонить просьбу об одобрении поправки, указав причину, но дать разрешение на продолжение исследования, в качестве ранее одобренного.

Секретариат сообщает Заявителю (исследователю или спонсору) о решении, принятом на заседании КЭ. Заявителю в установленный срок от момента заседания КЭ выдаётся Выписка из протокола заседания КЭ, при неодобрении КЭ Поправки к Протоколу (Программы) исследования секретариат незамедлительно извещает Заявителя в письменной форме о принятом решении и причинах отклонения Заявки. В случае, если КЭ голосует за необходимость каких-либо модификаций документации или поправок к Протоколу, Секретариат отправляет письменную просьбу Заявителю сделать необходимые изменения и снова предоставить документацию в КЭ.

## VI. СОП: Ускоренная экспертиза

Целью настоящей СОП является описание критериев, по которым выносится решение о том, какие документы исследования подлежат ускоренному рассмотрению (экспресс-изучению), а также инструкции по организации экспертизы, её проведению и вынесению решения по ускоренной экспертизе. Данная СОП предназначена обрисовать условия, выполнение которых позволит ускорить процесс этической экспертизы.

Документы по исследованиям, подходящие для применения процедуры ускоренной экспертизы, определяет Председатель КЭ. Это могут быть поправки к протоколам исследований, представляющие административные изменения, добавление или изъятие непроцедурных пунктов, таких как увеличение числа исследователей, изменение названия лаборатории, контактной информации исследователей и т.п. Ускоренная процедура может быть применена при проведении исследований, в которых предполагается сбор информации, не носящей конфиденциальный характер (не касающиеся частной жизни); не ожидается, что будет причинён вред общественному положению или интересам участников исследования; исключается возможность оказывать давление на участников исследования или вызвать стрессовые ситуации. Ускоренной процедуре могут подвергаться исследования, связанные с получением биоматериалов неинвазивными способами или исследования, связанные с использованием уже одобренных методов диагностики (ЭКГ, получение данных на основе доплерографии, тесты для проверки слуха, неинвазивное измерение артериального давления и другие рутинные клинические обследования). Что же касается исследований с использованием рентгеновских лучей или микроволновых методов, то они не рекомендуются для ускоренной процедуры рассмотрения. Такая экспертиза может быть применима к исследованиям с использованием данных, документов или биоматериалов, которые уже собраны или будут собраны для постоянного медицинского наблюдения или диагностики.

Если документы по исследованию соответствуют какому-либо из перечисленных критериев, секретариат передаёт их председателю КЭ, который принимает окончательное решение.

## VII. СОП: Последующее наблюдение за ходом исследования

Целью настоящей СОП является описание процедуры (частоты, периодичности и условий) проведения последующего наблюдения за ходом исследования, по которому было принято положительное решение. Последующее наблюдение может проводиться или в форме заочной экспертизы текущих данных по Протоколу (Программы) исследования или путём проведения контрольного визита в исследовательский центр для определения соответствия процесса проведения конкретного исследования требованиям по соблюдению прав участников исследования, GCP и условиям соответствующего Протокола. Данная СОП применима ко всем видам экспертизы проведения исследования, ранее одобренного КЭ. Рассмотрения требуют следующие события и обстоятельства, возникающие в ходе исследования:

- все Поправки к Протоколу, которые могут повлиять на соблюдение прав, безопасность и здоровье участников исследования или проведение самого исследования;
- серьёзные и непредвиденные нежелательные явления, связанные с проведением исследования или исследуемым продуктом, а также предпринятые в этой связи меры со стороны исследователей, спонсоров и официальных инстанций;

- любые события или новая информация, которые могут изменить соотношение польза/риск для участников исследования.

Плановое наблюдение за ходом исследования включает в себя:

- отчёт о ходе исследования не реже 1 раза в год. При участии в биомедицинских исследованиях особо уязвимого контингента (дети, беременные, психически неполноценные, военнослужащие, заключённые, пожилые и т.д.) или по каким-либо другим причинам, КЭ может рассматривать ход исследования чаще (например, 1 раз в 4 месяца), особенно интересуясь наличием серьёзных нежелательных явлений в исследовательском центре, их связью с исследуемыми препаратами, количеством выбывших из исследования и т.д.

### VIII. СОП: Экспертиза отчётов о Нежелательных Явлениях (НЯ)

Целью этого СОП является разработка инструкций по экспертизе и последующему наблюдению по факту отчётов о развитии непредвиденных или серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) в ходе любого исследования, ранее одобренного КЭ. Факт развития КЭ должен быть оформлен исследователем или спонсором в виде отчёта и представлен в течение 10 рабочих дней от момента развития нежелательного явления в КЭ для проведения экспертизы и последующего наблюдения.

После ознакомления и экспертизы отчёта, председатель КЭ или квалифицированный эксперт решают вопрос о возможной связи НЯ с исследованием. При необходимости председатель или любой другой член КЭ может предложить запросить Поправки к Протоколу или ИС, запросить дополнительную информацию или приостановить или прекратить исследование. Решение принимается голосованием. Если какие то шаги были предприняты, Секретариат КЭ сообщает об этом главному исследователю и/или спонсору.

Секретариат готовит официальное письмо, подписанное и датированное председателем КЭ или его заместителем главному исследователю о том, какие действия должны быть предприняты в соответствии с решением КЭ. Если КЭ не предпринимает никакие действия, это фиксируется в протоколе заседания, и исследование может быть продолжено.

### IX. СОП: Закрытие Протокола исследования

Цель настоящей СОП – описать процедуру прекращения исследования Комитетом по Этике. Прекращение исследования до запланированного срока происходит по рекомендации Совета по безопасности, спонсора, руководства исследовательского центра или уполномоченных на это органов. Комитет по Этике обязан закрыть любое исследование, если обнаружено, что безопасность участников или польза от исследования оказываются под сомнением. Производится экспертиза и обсуждение документов, касающихся прекращения исследования, принимается решение, которое доводится до главного исследователя. В случае приостановки или преждевременного прекращения исследования исследователю необходимо обязательно информировать Комитет по Этике о причинах произошедшего; предоставить краткий обзор результатов, полученных к моменту прекращения или приостановки исследования.

### X. СОП: Экспертиза по окончанию исследования

Цель: данная СОП применима к экспертизе и последующему изучению заключительного отчёта, который является обязательной формой оценки деятельности каждого исследователя и исследовательского центра.

Заключительный отчёт может быть оформлен в виде формы Заключительного отчёта об исследовании, также может использоваться другой вид представления (формат письма, форма, предоставленная спонсором и т.п.) при условии, что информация является исчерпывающей. Председатель или уполномоченное лицо проводит обсуждение по материалам отчёта. Если в процессе дискуссии любой член КЭ ставит вопрос о

необходимости запроса дополнительной информации или иных действий в отношении исследования, то по согласованию выносятся резюме и принимается соответствующее решение. Необходимо известить исследователя о принятом решении. Если решено не предпринимать никаких других дополнительных действий, решение заносится в протокол заседания КЭ и исследование считается законченным, а Заключительный отчёт архивируется с остальными документами по исследованию.

### XI. СОП: Документация и архивирование

Целью данной СОП является обеспечение инструкциями по безопасному хранению документов в установленном порядке в течение определённого периода времени, как гарантия конфиденциальности и возможности повторного использования в любое время.

Все документы, хранящиеся в КЭ, можно условно разделить на три большие группы:

#### 1. Документы, регламентирующие работу КЭ:

- Устав КЭ;
- Стандартные операционные (рабочие) процедуры (СОП).

#### 2. Текущие рабочие документы:

- регулярные ежегодные отчёты ЛКЭ;
- профессиональные биографии членов ЛКЭ;
- соглашения о конфиденциальности;
- повестки и протоколы заседаний;

Ответственностью секретариата КЭ является обеспечение правильной подготовки, распространения и делопроизводства всех файлов, их безопасного хранения в установленном порядке в течение определённого периода времени, как гарантия конфиденциальности и возможности повторного использования в любое время.

3. Документы, непосредственно относящиеся к исследованиям (от подачи Заявки для инициации до окончания исследования и представления в КЭ заключительного отчёта):

- материалы, представляемые для рассмотрения (обязательно имя спонсора и имя главного исследователя с контактной информацией, и название Протокола исследования);
- заключение эксперта по протоколу;
- копия решения, отосланного Заявителю;
- корреспонденция;
- все материалы, полученные в процессе наблюдения за ходом исследования;
- извещение о завершении, приостановке или досрочном прекращении исследования;
- заключительный отчёт по исследованию.

Таким образом, правильно и подробно составленные СОП – гарантия четкой работы, обеспечение качества и логической последовательности действий любого Комитета по Этике.

# ЧАСТЬ IV

## ЭТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДИК ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Глава 1.

#### Фазы клинических исследований лекарственных препаратов

Клинические испытания невозможно заменить исследованиями на тканях (*in vitro*) или на лабораторных животных, включая приматов. Организм лабораторных животных отличается от человеческого по фармакокинетическим характеристикам (всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственного препарата), а также по реакции органов и систем на лекарство. Кроме того, некоторые заболевания свойственны только человеку и их невозможно моделировать у лабораторного животного. Даже в исследованиях на здоровых добровольцах трудно достоверно воспроизвести те эффекты, которые будет вызывать лекарственный препарат у больных.

Клинические исследования являются видом научной деятельности, без которого невозможны получение и отбор новых более эффективных и безопасных лекарств. В последнее время роль клинических исследований возросла в связи с внедрением в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины. Главным среди них является принятие конкретных клинических решений для лечения пациента не столько на основе личного опыта или мнения экспертов, сколько исходя из строго доказанных научных данных, которые могут быть получены в ходе хорошо спланированных, контролируемых клинических исследований.

При изучении нового лекарства всегда соблюдается последовательность проведения исследований: от клеток и тканей к животным, от животных к здоровым добровольцам, от небольшого числа здоровых добровольцев к больным.

Несмотря на несомненную ограниченность сведений, полученных при исследованиях на лабораторных животных, препарат исследуется на них, прежде чем будет впервые применён у человека (доклинические испытания). Основной их целью является получение информации о токсичности нового лекарства. Изучают острую токсичность при приёме одной дозы и подострую токсичность при многократном приёме препарата; исследуют мутагенность, влияние на репродуктивную и иммунную системы.

Каждое лекарственное средство проходит IV фазы (этапа) клинических исследований.

**Фаза I.** Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования начинаются у добровольцев (взрослые здоровые мужчины). Главная цель исследований – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся установить дозы, которые будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических исследований. В ходе этой фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности нового препарата и впервые описывают его фармакокинетику и фармакодинамику у человека.

Иногда невозможно провести исследования I фазы у здоровых добровольцев из-за токсичности данного препарата (лечение онкологических заболеваний, СПИДа). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с этой патологией в специализированных учреждениях.

**Фаза II.** Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Вторая фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa – это терапевтические пилотные исследования (*pilot studies*), т.к. полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb – это более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным

показанием к назначению нового лекарственного средства. Главная цель – доказать эффективность и безопасность препарата. Результаты этих исследований (*pivotal trial*) служат основой для планирования исследований III фазы.

**Фаза III.** Многоцентровые испытания с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем, 1000-3000 человек). Основная цель – получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных форм препарата, о характере наиболее частых нежелательных реакций и т.п. Чаще всего клинические исследования этой фазы – двойные слепые контролируемые, рандомизированные, а условия исследований максимально приближены к обычной реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях III фазы, являются основой для создания инструкций по применению препарата и для решения об его регистрации.

**Фаза IV.** Исследования проводятся после начала продажи препарата с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и т.д., и, таким образом, более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. В исследовании принимает участие большое количество пациентов, это позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Если лекарственное средство собираются применять по новому показанию, ещё не зарегистрированному, то для этого проводятся дополнительные исследования, начиная с фазы II.

*Таблица*

**Фазы клинических исследований**

Фаза	Количество пациентов	Основные задачи
I	20-80	Первое опыт применения нового активного вещества у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики
II	100-800	Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности
III	1000-4000	Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	Десятки тысяч	Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценки редких нежелательных лекарственных реакций

## Глава 2.

### Дизайн исследований и этическая оценка методик проведения биомедицинских исследований

Дизайн исследования это общий план исследований, схема, шаблон. Дизайн исследования может быть разным, и выбор вида дизайнера зависит от задач конкретного исследования. Правильный выбор дизайнера определяет успех всего исследования.

**Наблюдение и эксперимент.** Биомедицинские исследования можно в широком смысле разделить на два типа: наблюдение и эксперимент. В экспериментальном исследовании испытуемые произвольным образом распределяются по группам, которые подвергаются тщательно контролируемому воздействию экспериментатора, действующего на основании строгой логики, позволяющей делать каузальные умозаключения о результатах исследуемого воздействия. В исследовании-эксперименте исследователь активно вмешивается в события, например, назначает определённое лечение в нескольких группах, титрует дозы лекарственных препаратов, сравнивает и анализирует результаты. Большинство клинических исследований являются экспериментальными.



Описательные исследования при всей их объективности и систематичности лишены тщательного контроля, достигаемого произвольным распределением испытуемых и выверенным управлением условиями воздействия. Некоторые виды исследований поведения человека включают только *наблюдение* за людьми в общественных местах (например, наблюдение за покупательскими привычками или еды). Исследователь не вмешивается в ход событий, он со стороны анализирует их естественное течение. Когда испытуемые являются совершеннолетними, исследования такого типа могут освобождаться от экспертизы Комитетом по Этике (КЭ) за исключением случаев, когда:

- получаемая информация записывается исследователями таким образом, что позволяет, непосредственно или косвенно, идентифицировать испытуемых;
- обнародование ответов испытуемых может повлечь за собой риск уголовной или гражданской ответственности испытуемых, нанести ущерб их финансовому положению, положению на работе или репутации.

Например, при изучении реакций на чрезвычайные обстоятельства экспериментатор, может пожелать изменить среду окружения и проследить за реакциями людей, находящихся в общественном месте. Некоторые исследователи, изучающие указанный феномен, создавали «чрезвычайные ситуации» при помощи единомышленников, изображавших сердечный приступ в метро или притворявшихся жертвами ограбления в общественном парке. Реакции прохожих записывались на видеоплёнку. Поскольку при этом возникает риск реального несчастного случая или психологического шока у свидетелей происходящего, подобные исследования должны проходить экспертизу КЭ. Аналогичным образом, если наблюдение за людьми будет осуществляться в местах или при обстоятельствах, которые подходят под определение частной жизни, то такое исследование также должно пройти экспертизу КЭ.

**Ретроспективные и проспективные исследования.** В *ретроспективных* исследованиях оцениваются события, которые уже произошли. Например, производится анализ письменных источников (например, истории болезни пациентов, перенёсших ишемический инсульт, затем выделяются группы пациентов получавших или не получавших ту или иную терапию, страдающих гипертонической болезнью или нет и т.д. и анализируется количество повторных инсультов в этих группах, летальность). Иногда исследование включает только изучение существующих официальных или частных документов. В этом случае КЭ может освободить исследование от экспертизы, провести экспертизу в ускоренном порядке или назначить полноценную экспертизу в зависимости от характера исследования и политики КЭ. Например, если исследователю необходимо знать, изменяется ли частота совершения отдельных видов тяжких преступлений в зависимости от района страны, он может изучить официальные источники (например, судебные источники или данные МВД) в различных районах страны. Также можно изучить половые, расовые, возрастные и другие вариации по этому вопросу.

Поскольку подобное исследование использует только информацию, имеющуюся в официальных документах, оно может быть освобождено от экспертизы КЭ.

С другой стороны, если исследователь захотел бы узнать о факторах риска, вызывающих рак (например, курение, работа в промышленности или история семьи), ему потребовалось бы работать с медицинскими источниками. Такое исследование может быть освобождено от экспертизы, если эти источники существовали до начала исследовательского проекта и если исследователь записывает получаемую информацию таким образом, что испытуемых невозможно идентифицировать напрямую, или при помощи идентифицирующих признаков. Если же запись таких идентифицирующих знаков необходима, исследователю потребуется экспертиза КЭ, которая должна подтвердить, помимо прочего, адекватность процедур, обеспечивающих защиту конфиденциальности полученной информации. Также следует учитывать, что исследование письменных источников, проводимое без предварительного согласия испытуемых, затрагивает соображения неприкосновенности личной жизни.

В *проспективных* исследованиях вначале составляется план исследования, определяется дизайн, порядок сбора данных и статистической обработки, а затем проводится само исследование. Практически все исследования, проходящие в настоящее время, являются проспективными, так как достоверные и качественные сведения можно получить только при их помощи. На достоверность результатов в ретроспективных исследованиях может влиять слишком много факторов, которые не были зафиксированы в письменных источниках и о них уже не возможно узнать или проанализировать. Проспективные исследования с участием людей должны подвергаться этической экспертизе КЭ.

**Несравнительные и сравнительные исследования.** В несравнительных клинических исследованиях исследуемое лечение ни с чем не сравнивается. Обычно анализируется динамика какого-либо показателя (например, изменение уровня общего холестерина при применении какого-то гипотензивного препарата) к концу периода лечения. Однако большинство крупных клинических исследований планируются и выполняются как сравнительные (например, сравнение исследуемого препарата с другим активным веществом или с плацебо).

**Контролируемые исследования.** Исследование является контролируемым, когда исследуемый препарат сравнивают с группой сравнения (контрольной группой). Группой сравнения может быть другое активное лечение – имеющее уже известную эффективность и переносимость; плацебо (этическим аспектам его применения посвящена отдельная глава); другая доза или лекарственная форма того же препарата; отсутствие лечения; рутинная терапия (лечение, не оговорённое Протоколом исследования) или исторический контроль. Кроме того, при проведении каждого клинического исследования используется контроль исходного состояния. Контроль исходного состояния осуществляется либо с учётом периода без лечения («отмывочный период») или периода лечения плацебо. Продолжительность «отмывочного» периода не должна быть меньше 6 периодов полувыведения ( $T_{1/2}$ ) принимаемого ранее лекарственного препарата. Контролируемые исследования, как и любые другие проспективные исследования, подвергаются этической экспертизе со стороны КЭ.

**Исследования при помощи опросов, анкетирования и интервью.** Опросы анкетирования и интервью обычно применяются в таких общественных биомедицинских научных дисциплинах, как эпидемиология антропология, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, психология и социология. Чтобы гарантировать репрезентативность выборки, т.е. чтобы выбранные для опроса или интервью люди представляли интересующую часть населения (фокус-группу), а также, чтобы оценить погрешность измерения, используются статистические методы.

В некоторых исследованиях для получения индивидуальной информации напрямую применяется метод интервью, которое в отличие от неформальных бесед в клинических условиях является формализованным, т.е. содержит стандартный набор вопросов, которые задает специально подготовленный исследователь. Инструмент опроса – опросник – постоянно совершенствуется и проходит предварительную проверку (валидируется) на небольшом круге лиц из фокус-группы с тем, чтобы исключить из текста двусмысленности или неточности.

Исследования, включающие опросы и интервьюирование детей должны подлежать тщательной экспертизе КЭ. Кроме того, некоторые КЭ могут подвергать экспертизе все исследовательские проекты с участием людей.

**Эпидемиологические исследования.** Нередко трудно доказать наличие причинно-следственной связи между каким-либо фактором и развитием конкретной патологии у человека. Огромное число симптомов и синдромов заболеваний неспецифично, и их возникновение возможно в результате большого количества разнообразных факторов. Это является причиной неопределённости суждений, как в случае выявления, так и в случае оценки возможных последствий. Также затруднения часто возникают, когда недуг развивается в результате длительного действия какого-либо вещества (например, при

токсикологических исследованиях) в малых дозах, а проявлению патологического процесса предшествует длительный скрытый период (канцерогенез).

По способу организации схемы выполнения можно выделить несколько основных типов эпидемиологических исследований:

- регистрации серии событий;
- исследование типа «случай-контроль» – связанный с экспозицией риск вычисляется путём сравнения группы заболевших («случаев») и группы здоровых лиц («контролей»);
- когортное исследование – оценивается риск заболевания среди определенной группы населения в сравнении с контрольной группой;
- корреляционные исследования – выявляются, временные, профессиональные, алиментарные или другие связи заболеваемости.

По временной направленности плана изучения связи заболеваний и воздействий можно выделить:

- ретроспективные исследования – осуществляются по результатам регистрации заболеваний лиц за какой-то отрезок времени в прошлом;
- «поперечные» исследования на основе оценки текущей распространенности заболевания (или заболеваемости) и воздействия фактора. В типичных исследованиях «поперечного среза» пациенты заполняют однократно вопросник (анкету);
- проспективные исследования, предусматривающие определённый план регистрации заболеваний и экспозиции людей в будущем в течение заданного периода времени с последующим анализом данных.

## Глава 3.

### Плацебо в клинических исследованиях лекарственных средств

Предполагают, что слово «плацебо» происходит от латинского *«placere»*, что означает «нравиться, доставлять удовольствие». **Плацебо** – это фармацевтический продукт, не содержащий активного начала. Для сравнительных исследований плацебо по форме, цвету, вкусу, запаху, методике назначения и т.д. полностью имитирует исследуемый препарат. Данные, полученные в группе плацебо, являются «фоном», который обусловлен естественным течением событий в ходе клинического испытания, без вмешательства исследуемой терапии. Оценка результатов, полученных в группе активного лечения, происходит на этом фоне. Исследования, в которых сравнивается между собой действие активной терапии и плацебо, называют «плацебо-контролируемые исследования».

**Причины, по которым в исследования включают группу, получающую плацебо.**

**Контроль психологических аспектов участия в клиническом испытании.**

«Внутренняя среда» исследования отличается, иногда значительно, от условий будущего применения препарата в обычной медицинской практике. Эти отличия – например, процедура подписания информированного согласия и осознание своего участия в научном исследовании «самого современного препарата», повышенное внимание медицинского персонала, значительное количество дополнительных обследований, необходимость часто посещать лечебное учреждение и т.д., – влияют на ответ организма пациента на проводимое лечение.

В двойных слепых исследованиях, когда ни врач, ни пациент не знают, какое лечение получает конкретный больной, эффект «участия» одинаков как в группе активной терапии, так и в группе плацебо. Сравнивая эффекты терапии в обеих группах, можно получить «очищенную» от влияния особых условий клинического исследования информацию о действии изучаемого лекарственного средства.

**Правильная оценка частоты возникновения нежелательных явлений.** Поскольку к нежелательным явлениям относят любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, происходящее в период клинического испытания, понятно, что какое-то число таких событий произойдёт само собой, без связи с приемом исследуемого препарата. Предполагается, что эти «фоновые» события происходят с одинаковой частотой в обеих группах, что позволяет выделить нежелательные лекарственные реакции, действительно связанные с исследуемым препаратом.

**Возможность корректно интерпретировать полученные данные и сделать правильные выводы об эффективности и безопасности лекарственного средства.** Если в исследовании либо вообще нет контрольной группы, либо между собой сравниваются два активных вещества, не существует методов, позволяющих достоверно сделать выводы о влиянии исследуемого препарата на организм, поскольку теоретически любые изменения в состоянии пациента могут быть обусловлены плацебо-эффектом.

**Плацебо-эффект** – изменения в состоянии организма, вызванные самим фактом приёма лекарственного средства, вне зависимости от его действующего начала. При различных нозологиях и у разных людей эффект от приёма плацебо существенно отличается. Предполагается, что в некоторых клинических ситуациях до 40% пациентов, принимающих плацебо, субъективно отмечают улучшение.

**Маскированные исследования.** Например, необходимо сравнить между собой внутримышечную и внутривенную форму антибиотика. Для этого готовят четыре вида исследуемого лечения: внутривенное средство А; плацебо, имитирующее внутривенное средство А; внутримышечное средство Б; плацебо, имитирующее внутримышечное средство Б. Все пациенты получают в одно и то же время как внутримышечные, так и внутривенные инъекции: одна группа получает внутривенное средство А и плацебо, имитирующее внутримышечное средство Б, вторая – внутримышечное средство Б и плацебо, имитирующее в/в средство А.

Комитеты по Этике при рассмотрении Протоколов (Программ) исследований, включающих группу плацебо, должны с особой тщательностью взвешивать обоснованность применения плацебо в конкретном проекте. Можно воспользоваться рекомендациями текущей редакции Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА). **Статья 29 Декларации** гласит: *«Польза, риски, неудобства и эффективность нового метода должны оцениваться в сравнении с лучшими на текущий момент профилактическими, диагностическими и терапевтическими методами. В тех случаях, когда не существует апробированного профилактического, диагностического или терапевтического метода, возможно использование в исследованиях групп сравнения с плацебо либо с отсутствием лечения».*

Однако такие достаточно жёсткие формулировки вызвали дискуссию в среде профессионалов клинических исследований. Поэтому ВМА была вынуждена сделать **разъяснения к статье 29**: *«Настоящим ВМА подтверждает свою позицию в отношении того, что решения о проведении плацебо-контролируемых исследований должно приниматься с крайней осторожностью, и что в целом данная методология может использоваться только в отсутствие апробированных методов терапии».*

Однако проведение плацебо-контролируемых исследований может быть оправдано с этической точки зрения даже при существовании апробированных методов лечения при наличии следующих обстоятельств:

- когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности исследуемого профилактического, диагностического или терапевтического метода; или
- когда исследуется профилактический, диагностический или терапевтический метод для нетяжелых заболеваний, и применение плацебо не приведет к повышению риска причинения серьёзного либо необратимого ущерба здоровью. Все иные положения Хельсинкской Декларации должны строго соблюдаться, особенно в отношении необходимости проведения соответствующей этической и научной экспертизы».

# ЧАСТЬ V

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Основополагающим документом, определяющим этические принципы проведения биомедицинских исследований с участием людей, является Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА). **Хельсинкская Декларация** гласит: «*При проведении любого исследования с участием людей в качестве субъектов каждый потенциальный субъект исследования должен быть надлежащим образом проинформирован о целях, методах, ожидаемой пользе и возможном риске исследования, а также о неудобствах, которые могут быть вызваны экспериментом. Участники исследования должны быть проинформированы о том, что они имеют неограниченное право отказаться от участия в исследовании и в любое время взять назад согласие на участие. Врач должен получить такое согласие – свободное и информированное – от субъекта исследования, желательно в письменном виде.*».

Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нём и дали осознанное и добровольное согласие на участие. КЭ уделяет пристальное внимание информации для пациента и форме информированного согласия, их содержанию и процессу получения.

**Информированное согласие (ИС)** – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. Информированное согласие документируется с помощью письменно подписанной и датированной формы Информированного Согласия [ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP].

Говоря об ИС, хотелось бы обсудить несколько особенно важных аспектов:

- 1) какие основные моменты должна отражать форма ИС;
- 2) каковы требования, предъявляемые к тексту;
- 3) когда и как получать ИС;
- 4) какие действия следует предпринять при внесении изменений или поправок в тексте ИС, возникающих в ходе исследования;
- 5) каковы требования к ИС для пациентов, относящихся к особо уязвимому контингенту (дети, беременные, военнослужащие, лица с когнитивными нарушениями, пожилые и т.д.).

ИС должно быть составлено в соответствии с законами страны, где проводится клиническое исследование, правилами GCP и принципами Хельсинкской Декларации ВМА. Форму ИС для конкретного клинического испытания составляет тот, кто инициирует клиническое исследование (фирма спонсор, врач-исследователь и т.д.). Правильно составленное ИС должно содержать в себе следующие разделы:

- 1) положение о том, что предполагается проведение научного исследования;
- 2) цели клинического испытания;
- 3) виды лечения (включая плацебо) и вероятность случайного распределения пациентов между различными видами лечения;
- 4) описание процедур исследования;
- 5) обязанности пациентов, участвующих в испытании;
- 6) предсказуемый риск, возможные неудобства;
- 7) ожидаемая польза;
- 8) альтернативные методы лечения (преимущества и недостатки);
- 9) компенсации за ущерб здоровью;
- 10) условия оплаты участникам за участие в исследовании (если предусмотрено);
- 11) возможные расходы субъекта в ходе исследования;

- 12) положение о добровольности участия в исследовании;
- 13) возможность отказа от участия в исследовании в любое время без неблагоприятных последствий;
- 14) конфиденциальность информации и гарантия того, что имена участников исследования не будут указаны при публикации результатов исследования;
- 15) возможность проведения проверок (при соблюдении конфиденциальности) представителями официальных инстанций;
- 16) имена и телефоны контактных лиц;
- 17) ожидаемая продолжительность участия в исследовании;
- 18) приблизительное (планируемое) количество участников исследования;
- 19) предупреждение о том, является ли участие в исследовании препятствием для участия в других программах.

ИС должно быть переведена на родной язык пациента, а сотрудники компании-спонсора или исследователь (если это инициативное исследование) несут ответственность за качество перевода и его соответствие оригиналу.

При разработке и переводе ИС следует избегать специальных терминов и языковых сложностей, а при наличии специальных терминов, необходима расшифровка или объяснение в тексте. Шрифт формы ИС должен быть четким и крупным, разделы отделены друг от друга, важная информация *выделена*. Окончательный вариант ИС должен включать все необходимые содержательные элементы. ИС должна быть одобрена внутри компании-спонсора, утверждена официальными инстанциями страны, где проходит клиническое исследование и Комитетом по Этике.

Очень важным моментом является время получения ИС. ИС должно быть получено до совершения любого действия, если оно:

- выполняется для целей исследования;
  - не было бы совершено по отношению к пациенту в рамках обычной медицинской практики (например, планируется включение пациента в исследование по лечению внебольничной пневмонии, однако рентгенологическое исследование ему в любом случае будет проведено в поликлинике. В этом случае ИС можно не получать до проведения обследования, т.к. оно выполняется в рамках обычной медицинской практики).
- Если пациент госпитализируется перед началом клинического исследования, то:
- ИС должно быть получено перед госпитализацией;
  - в исходные медицинские документы пациента и в материалы исследования необходимо внести запись о цели госпитализации (диагностическое обследование для уточнения соответствия данного пациента критериям включения в данное исследование);
- При наличии любых инвазивных манипуляций:
- ИС должно быть получено до любой манипуляции, проводимой для целей исследования (скрининг и т.д.),
  - если обследование было назначено пациенту независимо от участия в исследовании, ИС до выполнения процедуры можно не получать;
- При наличии вводного («отмывочного») периода исследования, плацебо;
- ИС необходимо получить перед любым вмешательством, изменяющим ход обычного лечения или медицинского наблюдения, а не непосредственно перед назначением исследуемого препарата.

Если вносятся изменения в сопутствующую терапию, то:

- ИС должно быть получено до изменений (отмены) препарата;
- интересы пациента должны преобладать над интересами науки (напр., нельзя отменять сопутствующую терапию согласно требованиям Протокола исследования, если отмена приведет к ухудшению состояния пациента).

В процессе клинического исследования могут появиться изменения в Протоколе или любая новая информация, которая может повлиять на решение пациентов продолжать участвовать в исследовании. Эти изменения могут быть связаны с:

- необходимостью повышения/снижения дозы препарата;
- необходимостью увеличения/уменьшения количества инвазивных или диагностических процедур;
- появлением новых данных о нежелательных явлениях, выявленных в ходе исследования

Возникшие изменения должны быть отражены в форме ИС, а измененная форма ИС должна быть передана в КЭ с сопроводительным письмом и может использоваться только после одобрения КЭ. Копия письма в КЭ должна храниться в файле исследователя. Пациенты, уже подписавшие форму ИС и участвующие в исследовании, должны подписать новую версию ИС, одобренную КЭ.

*«Процесс получения информированного согласия больше, чем просто подписание формы, это информационный обмен, который включает в себя материалы, использовавшиеся для привлечения пациентов к участию в исследовании, документы, устные инструкции, вопросы и ответы, а также меры, помогающие пациенту лучше понять происходящее»* [Food and Drug Administration. Information Sheets for Institutional Review Boards and Clinical Investigators, 1995 г.]. Исследователь не должен принуждать пациентов к участию в исследовании или влиять на принятие ими решения. Пациент должен принять решение только сам, на основании информации, содержащейся в форме ИС, и сведений, полученных от врача:

- пациент должен иметь достаточно времени для принятия решения и обдумывания ответов, полученных от врача на заданные вопросы, в связи с чем, информацию для пациента и форму ИС потенциальный участник исследования может забрать домой для обсуждения с родственниками, лечащим врачом, юристом и т.д.;
- пациент должен не только подписать, но и собственноручно датировать два экземпляра формы ИС;
- форму ИС подписывает и датирует также исследователь, который проводил беседу с пациентом;
- один экземпляр формы ИС остаётся у исследователя, хранится в материалах исследования, второй выдаётся пациенту на руки;
- в исходных медицинских документах необходимо сделать запись о получении ИС с указанием даты и имени лица, проводившего беседу. Если форма ИС была подписана в тот день, когда пациенту начали проводить какие-либо исследования, форма ИС должна быть подписана ранее начала любой процедуры;
- если в ходе исследования была принята, одобрена КЭ и подписана пациентом новая форма ИС, и в исследовательском центре, и на руках у пациента остаются два варианта ИС – старый и новый.

Процесс получения ИС достаточно сложен, проблемы возникают даже у опытных специалистов, и, прежде всего, из-за того, что исследователи считают наиболее важной медицинскую сторону исследования, однако абсолютный приоритет в клинических исследованиях имеют правила GCP. Не уделяется должного внимания пользе участия в клиническом исследовании, риску, альтернативным методам исследования, конфиденциальности, возможности отказаться от участия в любой момент и т.д.

Особое внимание хотелось бы обратить на получение ИС у пациентов, относящихся к особо уязвимому контингенту. Исследование препаратов, предназначенных для применения в реанимационной практике, в педиатрии, для лечения психических заболеваний, старческой деменции, у беременных, военнослужащих невозможно без участия пациентов, которые сами не могут дать ИС или могут только под давлением. В таких случаях ИС за пациента может дать его законный представитель (близкий родственник, родители, дети) или официально назначенный опекун. Законный представитель полностью участвует в процессе получения ИС, подписывает и датирует форму ИС. Особенности составления и получения ИС в педиатрической практике, у беременных, военнослужащих, и других группах мы обсудим далее в специальных главах.

Имеет свои особенности и получение ИС у неизлечимых (например, онкологических) больных. Такие пациенты более подвержены принуждению или неоправданному стимулированию, а риск при исследованиях на них более чем минимальный. В информированном согласии для таких пациентов должна быть точная информация о приемлемости участия пациента в исследовании (диагноз, прогноз), альтернативных вариантах лечения, о соотношении риска и пользы при участии в исследовании. Необходимая информация должна предоставляться пациенту заранее, желательны консультации с членами семьи, медицинскими специалистами, священником.

В последнее время часто участниками клинических исследований становятся пожилые люди (исследования в кардиологии, неврологии и т.д.). Эти пациенты склонны избегать участия в исследованиях, требуется больше времени для объяснения им задачи исследования, для обсуждения ИС. Они чаще прерывают участие в исследовании, у них ниже комплаентность (приверженность к лечению), а вероятность принуждения и неоправданного стимулирования выше, особенно у лиц, содержащихся в специализированных лечебных учреждениях.

В некоторых случаях можно включать пациента в исследование и без ИС (например, в реанимационной практике у больных, находящихся в бессознательном состоянии, доставленных в клинику без сопровождения родственников). Это возможно в тех случаях, когда в Протоколе исследования описана возможность включения таких пациентов без ИС и это одобрено официальными инстанциями и КЭ. Впоследствии, при улучшении состояния, пациент должен быть проинформирован о том, что он является участником исследования и либо подписать ИС, либо отказаться от дальнейшего участия в исследовании.

Возможны случаи, когда пациент или его законный представитель не могут сами прочесть текст формы ИС. Тогда во время получения ИС должен присутствовать свидетель, который должен быть независимым, т.е. не связан подчиненными отношениями с исследователем. Свидетель должен присутствовать при получении ИС, если пациент не может сам прочесть текст ИС или пациент относится к уязвимому контингенту (пожилые, тяжело больные люди и т.д.). Свидетель подписывает и датирует форму ИС наряду с пациентом и врачом-исследователем.

Таким образом, выбор участвовать или не участвовать в исследованиях, является персональным решением пациента, принятым без принуждения, а задача КЭ – это квалифицированная экспертиза ИС, являющегося одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность биомедицинских исследований с участием людей и соблюдение их прав.



# ЧАСТЬ VI

## ВОПРОСЫ СТРАХОВОЙ ЗАЩИТЫ УЧАСТНИКОВ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одним из проблемных вопросов проведения биомедицинских исследований на людях в России был и остаётся вопрос страхования. В своё время эта проблема вызвала большое количество дискуссий на разных уровнях, но, скрытая за внешним фасадом выполненной формальности, она, по сути, так и осталась нерешённой.

Прежде всего, обратимся к международной практике страхования рисков при проведении клинических исследований. Действительно, при проведении клинических исследований международные спонсоры, как правило, предпочитают страховать свои риски (а иногда и риски ответственности исследователей). При этом законодательное требование обязательного страхования присутствует далеко не во всех странах. Так, например, осуществление страхования ответственности спонсора или исследователя требуется в Австрии, Франции, Греции, Ирландии, Португалии, и не требуется в Бельгии, Дании, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции и Великобритании. Поэтому в общих требованиях к проведению клинических исследований (включая общепризнанный стандарт ICH GCP) применяется достаточно широкий подход к решению вопроса о гарантиях возможного возмещения при причинении вреда участникам исследования: допускается предоставление как страховки, так и самостоятельной гарантии компании-спонсора компенсировать нанесённый ущерб, в зависимости от требования локального законодательства. При этом, как уже указывалось выше, компании-спонсоры предпочитают заключать договоры страхования, как правило, страхуя деятельность по проведению клинических исследований как таковую (а не на конкретное исследование) на определённый срок. Причём часто в страховых полисах территорией действия указывается весь мир, вне зависимости от того, где в конечном итоге будет проводиться каждое конкретное исследование.

В российском законодательстве вопросы необходимости страхования пациентов-участников клинических исследований, нашли закрепление в законе РФ *«О лекарственных средствах»*:

- **статья 38** указанного закона содержит положение о том, что договор, заключаемый между организацией-разработчиком лекарственного средства и учреждением здравоохранения, должен, помимо прочих условий, содержать сведения об условиях страхования *«здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств»*. Это первоначальное требование закона 1998 г. было дополнено вступившими в силу с 1 января 2005 г. поправками, согласно которым вышеуказанный договор должен также содержать сведения об условиях страхования *«гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственного средства»*.

- **статья 40** закона, устанавливающая права пациентов-участников клинических исследований, указывает, что:
  - *во-первых*, пациент должен быть информирован об условиях страхования здоровья;
  - *во-вторых*, договор страхования здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственных средств, должен заключаться между организацией-разработчиком лекарств и медицинской страховой организацией.

Итак, законом РФ **«О лекарственных средствах»** предусмотрена необходимость страховать здоровье пациентов, участвующих в клинических исследованиях, а также ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований. Таким образом, с первого взгляда можно предположить, что указанным законом введён новый вид обязательного страхования.

Однако, это не так. И это признают практически все, даже страховщики. Дело в том, что отношения в области страхования, а также основные принципы осуществления страховой деятельности в РФ регулируются федеральным законом РФ **«Об организации страхового дела в Российской Федерации»**, а также **главой 48 Гражданского кодекса РФ**. В соответствии с **пунктом 4 статьи 3 Закона РФ «Об организации страхового дела в РФ»** условия и порядок осуществления обязательного страхования должны определяться только в рамках федеральных законов о конкретных видах обязательного страхования. Федеральный Закон о конкретном виде обязательного страхования должен содержать положения, определяющие:

- участники страхования;
- объекты, подлежащие страхованию;
- перечень страховых случаев;
- минимальный размер страховой суммы или порядок её определения;
- размер, структуру или порядок определения страхового тарифа;
- срок и порядок уплаты страховой премии (страховых взносов);
- срок действия договора страхования;
- порядок определения размера страховой выплаты;
- контроль за осуществлением страхования;
- последствия неисполнения или ненадлежащего исполнения обязательств участниками страхования;
- иные положения.

То есть, законом **«Об организации страхового дела в Российской Федерации»** определён обязательный перечень норм, которые должны содержаться в отдельном федеральном законе. Именно так были приняты законы **«Об обязательном страховании гражданской ответственности владельцев транспортных средств»**, **«Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний»**, **«Об обязательном пенсионном страховании»** и другие.

Кстати говоря, аналогичная норма содержится и в **статье 936 Гражданского кодекса РФ**, согласно которой *«объекты, подлежащие обязательному страхованию, риски, от которых они должны быть застрахованы, и минимальные размеры страховых сумм определяются законом»*.

Как мы понимаем, для клинических исследований эти условия не выполнены. Таким образом, страхование, названное в законе **«О лекарственных средствах»** не является обязательным. Но это с точки зрения закона, на практике же, на которой мы остановимся чуть ниже, спонсоров тем ни менее принуждают заключать страховые договора.

Тут, наверное, следует также оговорить вопрос, а какие, собственно говоря, санкции, предусмотрены российским законодательством за нарушение правил об обязательном страховании. Они установлены **статьей 937 Гражданского кодекса РФ**:

1. *«Лицо, в пользу которого по закону должно быть осуществлено обязательное страхование, вправе, если ему известно, что страхование не осуществлено, потребовать в судебном порядке его осуществления лицом, на которое возложена обязанность страхования».*
2. *«Если лицо, на которое возложена обязанность страхования, не осуществило его или заключило договор страхования на условиях, ухудшающих положение выгодоприобретателя по сравнению с условиями, определенными законом, оно при наступлении страхового случая несёт ответственность перед выгодоприобретателем на тех же условиях, на каких должно быть выплачено страховое возмещение при надлежащем страховании».*
3. *«Суммы, неосновательно сбереженные лицом, на которое возложена обязанность страхования, благодаря тому, что оно не выполнило эту обязанность либо выполнило её ненадлежащим образом, взыскиваются по иску органов государственного надзора в доход Российской Федерации с начислением на эти суммы процентов в соответствии со ст. 395 Гражданского кодекса РФ».*

И началось страхование, как часто у нас бывает – добровольно-принудительное... Добровольное, потому что, как уже говорилось выше, сами страховые компании в результате вынуждены были признать, что без указания конкретных условий непосредственно в законе, данные виды страхования нельзя считать обязательными. Почему принудительное, наверное, и объяснять не стоит. Получить разрешение на проведение исследования без предоставления договора страхования (причём с конкретными страховыми компаниями, кстати говоря, не являющимися «медицинскими страховыми организациями», как того требует закон **«О лекарственных средствах»**) практически не возможно. Конечно, объясняются эти требования исключительно заботой об интересах пациентов.

Изначально Минздрав обуславливал своё требование предоставлять договор страхования приказом **№266** от 02.07.99. Позднее данный приказ был отменён как не соответствующий закону (именно по этому требованию). На смену приказу **№266** пришел приказ **№103**, который уже не ставил факт выдачи разрешения на проведение исследования в зависимость от наличия договора страхования. Однако требование данного договора на практике осталось. Устным порядком, под угрозой отказа в получении разрешения, его наличие всё равно осталось обязательным. Причём, заключён он должен быть именно с российскими страховщиками. Последнее объясняется ссылкой на норму закона о том, что право страхования на территории России имеют только те страховщики, которые получили российскую лицензию. Это привело к тому, что уже имеющиеся у спонсоров страховые полисы на страхование своей ответственности по исследованиям, которые распространяются на весь мир, «не были признаны» российским Минздравом. Главное то, что на сегодняшний день, пациенты практически лишены гарантии защиты, связанных со здоровьем имущественных интересов.

Чаще всего стали применяться договоры страхования гражданской ответственности спонсоров. В целом, это наиболее близкий к принятому в международной практике вариант. К сожалению, российское законодательство не позволяет страховать ответственность спонсора, поскольку сама ответственность, как правило, не наступает.

Согласно законодательству РФ гражданская ответственность за причинение вреда наступает при наличии вины, за исключением случаев, когда законом предусмотрено возмещение вреда и при отсутствии вины причинителя вреда (**пункт 2 статьи 1064 Гражданского кодекса РФ**). Такие условия содержатся в **статье 1079 Гражданского кодекса РФ** («Ответственность за вред, причинённый деятельностью, создающей повышенную опасность для окружающих»). Однако клинические исследования не входят в

перечень деятельности, создающей повышенную опасность для окружающих, хотя и могут представлять потенциальный риск для непосредственных участников (субъектов) исследования. Но, говоря буквой закона, это совсем другой случай. Таким образом, решение вопроса о наступлении ответственности при отсутствии вины причинителя вреда (спонсора клинического исследования) по данной статье является спорным.

Ещё одна статья, предусматривающая наступление ответственности и при отсутствии вины причинителя вреда – **статья 1095 Гражданского кодекса РФ** («*Основания возмещения вреда, причинённого вследствие недостатков товара, работы или услуги*»). Эта статья наиболее близка смыслу страхования ответственности при проведении клинических исследований. Согласно ей вред, причинённый жизни, здоровью или имуществу гражданина вследствие конструктивных, рецептурных или иных недостатков товара, а также вследствие недостоверной или недостаточной информации о товаре, подлежит возмещению продавцом или изготовителем товара, независимо от их вины и от того, состоял потерпевший с ними в договорных отношениях или нет. Всё бы идеально подходило для страхования ответственности при проведении клинических исследований, если бы не второй абзац той же статьи: «...правила, предусмотренные настоящей статьёй, применяются лишь случаях приобретения товара в потребительских целях, а не для использования в предпринимательской деятельности». Лекарственные средства, используемые при проведении клинических исследований, выдаются пациенту бесплатно (т.е. по безвозмездному договору) и не являются «приобретённым товаром» с правовой точки зрения. Таким образом, правила, предусмотренные **статьёй 1095 Гражданского кодекса РФ**, также не распространяются на случаи проведения клинических исследований. Кстати говоря, именно поэтому страховые компании, привлечённые к страхованию клинических исследований, стали напрямую исключать ответственность товаропроизводителя из договоров страхования.

Из этого следует, что ответственность наступает лишь при наличии вины причинителя вреда, например, ошибки в Протоколе (Программе) исследования, приведшей к наступлению страхового случая. Что очень маловероятно!

Что же касается действительно реального случая – вреда, причинённого неизвестным воздействием лекарства, договоры страхования ответственности в этом случае не действуют.

Выход из этой ситуации достаточно простой – внести небольшое изменение в закон, предусмотрев наступление ответственности спонсора исследования независимо от его вины. Однако до тех пор, как это будет сделано, заключённые договоры страхования ответственности можно считать лишь «пустой бумажкой».

Помимо этого, Департамент страхового надзора Министерства Финансов РФ ещё в 2000 г. признал, что заключение договоров страхования ответственности спонсоров не соответствует требованиям закона РФ «**О лекарственных средствах**» и рекомендовал заключение договоров страхования здоровья пациентов от несчастных случаев. К сожалению, и этот вид договоров страхования применительно к клиническим исследованиям вызывает ряд вопросов. Не совсем ясно, каким образом выполняется требование правил страхования о том, что в договоре необходимо указывать имена застрахованных, поскольку договоры заключаются до того, как получено разрешение на проведение исследования и до того, как начат набор пациентов, также как это коррелирует с необходимостью сохранения конфиденциальности информации об участниках. Кроме того, не совсем ясно, можно ли считать несчастным случаем вред, причинённый вследствие участия в исследованиях, исходя из определения несчастного случая. Есть и ещё ряд вопросов, которые ставят под сомнение действительность данного договора и реальную защиту пациента при его заключении.

Требование заключать «русские договоры» совершенно логично привело спонсоров к отказу от включения России в международные страховые полисы. Это и понятно, зачем дважды платить за одно и то же. В итоге российские пациенты были исключены из международных программ, вынужденные довольствоваться российской «гарантией», реальная действенность которой в настоящее время сводится к одному – воле

страховой компании. Потому что в случае доброй воли страховой компании вопрос страхового покрытия будет решён, в противном же случае сам страховщик, и это, к сожалению, не редкость для России, поставит вопрос возмещения под большое сомнение. Вероятнее всего, что при подобном развитии событий спонсор, дабы избежать ненужного скандала, возьмёт покрытие расходов на себя. Риск наступления страхового случая, как показывает практика, действительно очень мал. За шесть лет активной практики страхования клинических исследований была произведена только одна страховая выплата, и то в добровольном порядке. То есть не факт, что, дойди дело до суда, случай был бы признан страховым.

Такова была практика до недавнего времени. Но, как уже отмечалось выше, в 2004 году в закон были внесены поправки, вступившие в силу с 1 января 2005 года. Теперь к «страхованию здоровья пациентов» добавилось ещё и «страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственного средства». При этом осталось за кадром, а что понимал законодатель под лицами, осуществляющими проведение клинических исследований. Исследователей? Учреждения здравоохранения (клинические базы)? Или вообще всех субъектов? При этом возник казус, ведь следуя букве закона, здоровье пациента уже попадает под страхование, то есть ущерб здоровью будет возмещён. Таким образом, ответственность лиц (каких бы то ни было) уже нет смысла страховать, ведь полученный пациентом вред не будет возмещаться по двум договорам.

*Как же оценивать сложившуюся в России практику страхования, и что делать Комитетам по Этике, привлекаемым к оценке материалов предстоящего клинического исследования?* Прежде всего, смотреть в глаза реальности. Приходится признавать, что в России сложилась ситуация, когда из-за запутанности и несовершенства закона возникла порочная практика, при явно завышенной стоимости страхового продукта ни страхователь (спонсор), ни пациент не могут быть уверены в реальности исполнения договора страхования при наступлении страхового случая. Поэтому, если Комитету по Этике предоставлен договор с конкретной страховой компанией, КЭ стоит уделять особое внимание наличию российского страхового полиса. Если же российского договора нет, то для гарантии пациентам гораздо лучшим было бы наличие у данного спонсора международного полиса либо, при отсутствии, его согласия (в виде гарантийного письма) на возмещение возможного вреда пациентам исследования.

## ЧАСТЬ VIII

# ОБЗОР БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИССЛЕДОВАНИЙ ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Среди исследований, экспертизу которых осуществляет Комитет по Этике (КЭ), большинство относятся к емкой категории биомедицинских исследований и исследований поведения человека. При экспертизе Протоколов (Программ) исследований КЭ должны различать специфические аспекты биомедицинских исследований и исследований поведения человека.

**Биомедицинские исследования** включают исследования, направленные, прежде всего, на расширение научной базы данных о норме и патологии развития человека, а также исследования оценки безопасности, эффективности или полезности медицинского продукта, процедуры или воздействия.

Термины *«поведенческое исследование»* и *«поведенческие науки»* могут относиться как к изучению поведения индивидуумов, и изучению поведения совокупностей индивидуумов: групп, организаций, общества в целом. Широта задач поведенческих и общественных наук сопоставима с задачами биомедицинских наук – и те, и другие стремятся создать базу поддающихся анализу и неоднократному воспроизведению фактов и теорию, расширяющую человеческие знания и способствующую решению проблем, беспокоящих человечество.

Чётко разграничить биомедицинские и исследования поведения человека невозможно. Отдельные направления биомедицинского исследования относятся к поведению (например, в психиатрии, неврологии или эпидемиологии), с другой стороны, многие из методов, применяемых в исследованиях поведения человека (наблюдение, опросы, анкетирование), также применяются в биомедицинских исследованиях. Исследование может быть направлено на оценку поведенческих реакций, возникающих в результате биомедицинского воздействия (например, уменьшение депрессии после приёма лекарства или изменения психологических расстройств после гемодиализа), или на изучение зависимости физиологических реакций от поведения (например, потеря массы тела при гипнозе). Некоторые исследования изучают функции, которые нелегко разделить на поведенческие или физиологические (например, сон, упражнения, режим питания). Таким образом, биомедицинские, поведенческие и социальные исследования, на первый взгляд, представляющие различные виды деятельности, на самом деле во многом пересекаются друг с другом.

Естественно вопросы, интересующие Комитеты по Этике, возникают не в силу названия того или иного исследовательского проекта, а в связи с характером воздействия на испытуемых в каждом отдельно взятом исследовании. Именно поэтому необходимо, чтобы члены КЭ разбирались в различных видах исследований, подлежащих этической экспертизе.

# Глава 1.

## Обзор биомедицинских исследований

В биомедицинских исследованиях используются различные формы и методы.

Исследования, задачей которых является оценка безопасности, эффективности или полезности воздействия, включают изучение различных видов лечения.

К примеру, лекарственного, диетологического, связанного с физическими упражнениями, хирургическим вмешательством или с лечением с помощью современного медицинского оборудования (например, компьютерная томография, пренатальная диагностика при помощи амниоцентеза, тестирование хориальных ворсин, эндоскопия плода) и профилактикой заболеваний (вакцины, диеты, фторирование зубной пасты). Исследование нормального функционирования и развития организма человека включает изучение человеческого тела во время физических упражнений, голодания, питания, сна, обучения, в состоянии стресса или сенсорной стимуляции.

В некоторых исследованиях сравнивается функционирование конкретной физиологической системы на разных стадиях развития организма, например, в грудном, детском, юношеском, зрелом и пожилом возрасте. Другие направлены на определение нормального детского развития с тем, чтобы можно было идентифицировать отклонения от нормы. Иногда изучение, особенно историй болезней, проводят для выдвижения и уточнения гипотез. Прежде чем развить новые, улучшенные методы лечения, профилактики и диагностики требуется проведение исследований по конкретному заболеванию (например, изучение биохимических изменений, связанных с ВИЧ-инфекцией, шизофренией; или неврологические изменения, связанные со старческим слабоумием – болезнью Альцгеймера). Исследования в области генома человека и генетических маркеров направлены на создание новых подходов к пониманию патогенеза и этиологии патологических процессов и способов контроля развития болезней.

В некоторых биомедицинских исследованиях испытуемые выполняют обычные задания (например, упражнения, повторение серии слов или реагирование на различные сенсорные раздражители). При этом измеряют их физиологические показатели. Хотя многие процедуры, применяемые в биомедицинском исследовании, напоминают те, что используются при обычном обследовании, временами возникает необходимость в более точных инвазивных процедурах, таких как биопсия, эндоскопия, рентгеноскопия. Исследования, предназначенные для получения информации о нормальной физиологии или болезни, обычно не связаны с оценкой медицинского вмешательства, оно может потребовать применения дополнительных процедур.

В эту категорию входят исследования, проводимые на экспериментальных животных, и биологических материалах (ткани, кровь, моча и др.). В последнем случае исследователь регистрирует образцы таким образом, что испытуемые не могут быть идентифицированы при помощи связанных с ними идентифицирующих признаков.

В неё также входят исследования, базирующиеся на изучении архивных материалов (чаще историй болезни), когда сведения о каждом индивидууме фиксируются таким образом, что его личность также нельзя установить.

В некоторых биомедицинских исследованиях, особенно связанных с оценкой новых видов лечения, используется рандомизация. В других исследованиях, например направленных на установление нормального содержания некоторых элементов в крови, может вообще не производиться экспериментального воздействия. В этом случае распределения испытуемых по группам не происходит.

Тот факт, что биомедицинские исследования проводятся с целью оценки новых методов лечения, приводит к возникновению двух проблем для КЭ. Первая касается проблемы юрисдикции КЭ, вторая – оценки риска и пользы.

В некоторых ситуациях, связанных с обучением и тренировкой, могут размываться различия между исследованием и лечением. Эти различия порождают вопросы о распространении юрисдикции КЭ на то или иное исследование: требуется ли для него экспертиза КЭ?

То же касается оценки риска и пользы в терапевтическом исследовании. Зачастую может казаться, что возможный положительный эффект от изучаемой терапии, оправдывает те риски, которые несёт с собой исследование. В этом случае КЭ должны осуществлять контроль за соблюдением прав и свобод личности.

Биомедицинские исследования, не использующие людей в качестве испытуемых, могут не требовать экспертизы КЭ.

## **Глава 2.**

### **Исследования поведения человека**

Спектр направлений исследований в социальных науках достаточно широк и разнообразен. Некоторые работы в готовом виде можно переносить на сферу человеческих взаимоотношений, другие могут расширить их понимание, хотя и не имеют явного или непосредственного прикладного значения. Одни исследования проводятся с целью проверки чисто теоретических гипотез, другие являются главным образом описательными. Наконец, отдельные виды исследований могут быть посвящены оценке социальных программ или других воздействий на группы населения.

Получается, что одни теории и методы применяются сразу в нескольких отраслях знаний, и наоборот, в одной отрасли знания могут применяться теории и методы из нескольких смежных наук. Например, исследователи-психологи могут проводить лабораторные работы, изучая неврологию, анатомию и физиологию восприятия, обучения, инстинктивного поведения и эмоциональных реакций. Физиологи могут проводить опросы, наблюдения и эксперименты с малыми группами, которые мало чем отличаются от работы социологов. В рамках антропологии физическая антропология пересекается с палеонтологией, анатомией и генетикой, в то время как социальная или культурная антропология изучает организации, учреждения, религии, системы ценностей общества и его групп.

Для получения информации в исследованиях поведения человека используются опросные листы, наблюдение, изучение письменных источников, а также эксперименты по воздействию некоторого раздражителя или внешнего вмешательства. Эти четыре основных метода также могут применяться в различных сочетаниях. Вопросы можно задавать при личной встрече, по телефону, или посредством вопросника (анкеты). Наблюдение может быть скрытым или открытым. Наблюдаемый может участвовать или не участвовать в изучаемой деятельности. Изучаемые в рамках исследования письменные источники могут быть публичными (например, основные статистические данные, данные о регистрации автотранспортных средств) или закрытыми (например, медицинские архивы, по которым можно идентифицировать испытуемых). Экспериментальные исследования могут проводиться в общественных местах или закрытых учреждениях (например, в клинике, лаборатории или терапевтическом кабинете). Методы воздействия в таких исследованиях могут варьировать от совершенно безобидных, таких как изменение дизайна и упаковки промышленных продуктов, до потенциально весьма значимых (как в случае с изучением изменений поведения при алкоголизме или наркомании).

Испытуемые используются не в каждом исследовании поведения человека. Изучение миграционных потоков населения часто проводится на основе данных государственной переписи населения.



Следует добавить, что многие категории исследований поведения человека, можно освободить от проверки КЭ. Такое освобождение не означает, что исследователи не несут моральной ответственности за испытуемых в подобных экспериментах.

Многие исследования поведения человека не включают физического воздействия и не сопровождаются физическим риском. Тем не менее, некоторые из них могут представлять риск социального ущерба (например, ущерб репутации испытуемого, который может вылиться в серьёзную угрозу, если нарушается *конфиденциальность*) или ущерба психологического, который может возникнуть, если исследование включает обман или сообщение испытуемым неприятной и вызывающей беспокойство информации о них самих. В случае применения «обмана» КЭ должны убедиться в необходимости его применения, а также в отчёте исследователей перед испытуемыми. Некоторые исследования допускают возможность «морального вреда», т.к. иногда «обман» и неполное раскрытие информации могут быть единственным методом, обеспечивающим научную достоверность.

#### *Пример 15*

*В качестве примера можно привести исследование, задачей которого является определение эффекта давления группы (т.е. реакции других) на оценку испытуемым длины ряда нарисованных линий. В части групп псевдо-испытуемые будут заранее предупреждены о том, что они должны неправильно отвечать на вопросы о длине линий, чтобы проверить, как такая дезинформация повлияет на реакцию реальных испытуемых.*

Ясно, что если испытуемые были бы заранее полностью проинформированы о целях исследования и форме его проведения, его невозможно было бы реализовать. КЭ должны в каждом случае определить, оправдано ли применение любого «обмана» или неполного раскрытия информации.

Некоторые социологи и исследователи поведения человека обеспокоены тем обстоятельством, что КЭ иногда принимает решения, не столько заботясь об информированном согласии и риске для испытуемых, сколько под влиянием их статуса. Приводятся примеры таких исследований с *минимальным риском* и не представлявших проблем с согласием, но встретивших оппозицию некоторых КЭ, особенно в медицинских кругах. Некоторые исследователи полагают, что КЭ более склонны выдвигать возражения касательно изучения поведения влиятельных групп (например, профессоров, директоров), чем по изучению теми же методами испытуемых с более низким социальным статусом (например, студенты, рабочие). Другие исследователи считают, что временами КЭ воспринимают, как этически проблемные исследования таких неоднозначных тем, как сексуальные отклонения или мошенничество в науке, не из-за того, что не удовлетворены методикой проведения исследования, решением вопросов о рисках и правах испытуемых, а в силу самого характера деятельности, которая является предметом исследования. Другие жалуются на предубеждение, которое КЭ имеют против социальных и поведенческих исследований на том основании, что их тематика недостаточно «острая» или даже тривиальная.

В некоторых исследованиях поведения человека работа с испытуемыми ведётся для изучения поведения человека в зависимости от наследственности, генетики, расовой принадлежности, интеллектуального уровня, психобиологии и социобиологии. В отношении этической стороны этих исследований ведутся бурные споры, вызванные опасением использования научных данных для оправдания социальной несправедливости и расовых предрассудков, а также перед тем, что отдельные группы окажутся генетически не полноценны, чем другие. Однако возможное неправильное использование результатов научного исследования не должно являться предметом экспертизы КЭ, какой бы не была значимой тема.

В последнее время указанная проблема стала, возможно, менее актуальной в связи с появлением общепринятых международных норм, освобождающих многие социальные исследования от экспертизы КЭ и обеспечивающих большую гибкость относительно

информированного согласия. КЭ не должны вводить ограничений, связанных со статусом испытуемых; вместо этого их должны волновать методы исследования, права и благополучие испытуемых. КЭ должны различать грань, когда неодобрение проекта исследований вызывается сомнениями относительно предмета исследования и его возможных результатов, например, о генетических различиях в области интеллекта, или когда неутверждение вызвано совершением незаконных или аморальных действий. В первом случае встаёт вопрос об ущемлении свободы академичности исследований, а во втором неодобрение проекта вполне разумно. Сколь бы ни были пристойны соображения администрации лечебных учреждений, руководствуясь которыми они запрещают исследования, чтобы оградить репутацию от увязки с деликатными и неоднозначными темами, общепризнанно, что подобные вопросы не входят в компетенцию КЭ, которым надлежит заботиться о защите людей-испытуемых.

## **Глава 3.**

### **Испытания вакцин**

**Введение.** Этическая экспертиза проектов эпидемиологических исследований и, в частности, исследований по испытанию новых вакцин, представляет собой наиболее яркий пример этико-правового анализа и поиска баланса соблюдения универсальных этических принципов в отношении индивидуума, отдельных сообществ людей и общества в целом. С точки зрения научного прогресса, именно, вакцинопрофилактика может служить реальным подтверждением воплощения научных открытий в практику здравоохранения. С точки зрения этики, вся история становления и развития вакцинопрофилактики сопряжена с необходимостью разрешения различного уровня конфликта интересов, острота которого диалектически нарастает параллельно с прогрессом биотехнологий, и социально-экономической поляризации международного сообщества в плане субъектов разработки вакцин и объектов их применения. Действенность данного положения наглядно демонстрируется следующими условиями современной ситуации в деле разработки и исследования новых вакцин:

- среди существующих и используемых в практике вакцин есть много таких, которые не прошли бы тесты, применяемые при контроле и введении новых вакцин;
- тестирование новых вакцин с этической точки зрения затруднено, когда существующие вакцины доступны для применения;
- тестирование новых вакцин затруднено и с эпидемиологической точки зрения, так как длительное применение существующих вакцин изменяет естественный эпидемический процесс;
- эффективность существующих вакцин ставит этический барьер использования плацебо при контроле новых вакцин;
- разработка и производство новых вакцин фармацевтическими компаниями развитых стран для последующего исследования и применения в развивающихся странах.

Все эти сложности и особенности сопряжены с многоуровневым характером конфликта интересов и требуют формирования нормативного и этического поля для разрешения данного конфликта и соответствующей подготовки членов и экспертов Комитетов по Этике к экспертизе биомедицинских проектов, связанных с испытанием новых вакцин.

**Юридические аспекты.** Законодательные основы проведения этической экспертизы испытания вакцин в РФ предусмотрены следующими нормативными актами:

- *Конституция РФ часть 3 ст.55* «...права и свобода человека могут быть ограничены федеральным законом в той мере, в которой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства»;
- *Закон РФ «О защите прав потребителей»* – 1992 г. (в части ответственности за причинение морального и материального ущерба);
- *Закон РФ «Об охране здоровья граждан»* – 1993 г.;
- *Закон РФ «О правах ребенка»* – 1999 г.;
- *Закон РФ «О лекарственных средствах»* – 1998 г.;
- *Закон РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»* – 1998 г.;
- *Закон РФ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»* – 1999 г.

Приказы Министерства Здравоохранения РФ, посвящённые вопросам эпиднадзора за управляемыми инфекциями, формирования и исполнения национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Помимо национальных документов нормативное регулирование конфликта интересов и ситуаций «двойной лояльности» при осуществлении этической экспертизы проектов испытания новых вакцин отражено в целом ряде международных актов, деклараций, рекомендаций ВОЗ. Специальным документом, посвященным данному аспекту биомедицинских исследований, является *«Международное руководство по этической экспертизе эпидемиологических исследований»* [Женева, 1991, 31 стр. – Совет Международных Организаций по Медицинской Науке – CIOMS].

**Этические принципы.** При проведении этической экспертизы проектов, связанных с испытанием новых вакцин с участием человека, особого внимания заслуживает специальная трактовка и соблюдение следующих этических принципов: информированное согласие, баланс пользы/риска, конфиденциальность и разрешение конфликта интересов.

*Информированное согласие (ИС)* является главным условием гарантии соблюдения прав, достоинства, автономии человека – участника любого биомедицинского исследования. При проведении исследований новых вакцин с участием человека следует выделить отдельные ситуации, в которых предусмотрена процедура индивидуального информированного согласия и когда бывает достаточно достижения общественного соглашения.

Получение индивидуального ИС с соблюдением стандартной процедуры информирования и подписания формы согласия следует считать обязательным при осуществлении первой фазы испытания новых вакцин на добровольцах и в исследованиях на ограниченных выборках. При проведении исследований вакцин, предусматривающих большие группы наблюдения, обоснованным является введение процедуры коллективного информирования (устного или путём объявления). При этом необходимо принять все возможные меры для того, чтобы адекватное информирование было доведено до каждого потенциального участника до начала исследования и чтобы персональное мнение потенциальных участников исследования о согласии (не согласии) участвовать в исследовании, было учтено. В исследованиях вакцин сохраняются в силе требования к достаточности, полноте и доступности информации и, предусмотренные законодательством, ограничения и специфика участия уязвимых контингентов. При экспертизе информационного блока сведений особое внимание уделяется данным, способным оказывать «непрямое» давление на потенциальных участников в плане незаконного стимулирования их мотивации к участию или запугивания.

Для соблюдения *баланса пользы/риска*, информация должна включать описание всех преимуществ и рисков от участия в исследовании, альтернативные способы защиты, медицинские и социальные последствия участия и отказа, страховые и государственные гарантии. При этом помимо соблюдения общепринятых принципов этической экспертизы, важным при оценке испытания вакцин является учёт следующих общественно значимых элементов:

- меры, предпринятые для консультирования с представителями общественных групп, вовлечённых в исследование;
- согласование с уполномоченными на то государственными органами в установленном законодательством порядке;
- профессиональная подготовленность исследователей и исследовательского центра, в том числе, в плане гарантии качества вакцин;
- влияние исследования на другие группы и сообщества;
- общественный вклад в плане доступности исследуемого средства после окончания исследования в случае положительного результата;
- влияние на общие показатели эпидемической ситуации;
- влияние на национальные стандарты эпиднадзора за инфекционной патологией;
- меры по минимизации риска и страхования риска;
- способы контроля и учёта нежелательных явлений;
- меры, принятые для учёта и уважения культуральных и религиозных различий;
- этический мониторинг отдалённых результатов.

*Конфиденциальность* при проведении этической экспертизы проектов испытания вакцин распространяется не только на необходимость сохранения в тайне от неуполномоченных на то лиц информации, позволяющей установить личность участника исследования и данных исследования, не подлежащих разглашению, но и предусматривает конфиденциальность по отношению к данным анализа результатов исследования в группе, с точки зрения оценки их влияния на возможность дискриминации определённых групп и сообществ.

*Конфликт интересов* при проведении испытания вакцин включает ряд первичных элементов, таких как конфликт между интересами общества в плане улучшения эпидемического благополучия, прогресса медицины и системы здравоохранения, а также интересами конкретного индивидуума, заключающимися в значимости профилактики и охраны его собственного здоровья или альтруизма.

При этом существует реальность конфликта национальных органов здравоохранения и его структур, которые несут ответственность за здоровье общества (общественной группы или всего населения страны), а конкретный врач-исследователь за здоровье конкретного индивидуума. В ходе оценки возможных категорий конфликта интересов, следует анализировать различные уровни конфликта интересов, возникающие на почве политического, академического, финансового, религиозного или эмоционального влияния.

**Заключение.** В целом, этическая экспертиза проектов по испытанию новых вакцин, сопряженная с совершенствованием вопросов иммунопрофилактики, может быть адекватно проведена только путём обеспечения независимости, профессионализма, открытости и плюрализма, а также соблюдения всех универсальных этических принципов и их дифференцированного применения для контроля качества, эффективности, безопасности вакцинации и доступности позитивных последствий исследований на индивидуальном и общественном уровнях.

## Глава 4.

### Исследования в области СПИД/ВИЧ

**Введение.** Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) это патогенный ретровирус, вызывающий у людей синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и связанные с ним заболевания. Из-за высокого уровня летальных исходов СПИД оказался в центре внимания исследователей всего мира. В настоящее время приоритетными направлениями общественного здравоохранения стран мира являются исследования по разработке безопасных и надёжных видов терапии этой смертельной болезни, а также методов её профилактики. Исследования по тематике ВИЧ сосредоточены на биомедицинских и поведенческих вопросах. Биомедицинские исследования этой тематики можно отнести к одной из пяти категорий:

- 1) исследование распространения ВИЧ-инфекции и СПИДа среди населения (эпидемиология) и схема развития заболевания;
- 2) идентификация и характеристика вируса, вызывающего СПИД (этиологический агент);
- 3) объяснение механизмов разрушения вирусом иммунной системы и начала заболевания (патогенез);
- 4) создание и тестирование потенциальных видов лечения от ВИЧ-инфекции и вызываемых ею осложнений;
- 5) создание и оценка эффективных вакцин от СПИДа.

Исследования поведения ВИЧ-инфицированных сосредоточены на:

- выявлении социальных, психологических и поведенческих условий передачи болезни;
- роли психологической помощи в облегчении стресса, переживаемого людьми, поражёнными ВИЧ-инфекцией (включая их семью, друзей и персоны риска).

Определяющей особенностью исследований в области ВИЧ-инфекции и СПИДа, является факт взаимодействия всего мирового сообщества, опирающегося на многовековой опыт борьбы со смертоносными эпидемиями, включающий профессиональные, социальные, экономические, законодательные и нравственные усилия.

**Юридические аспекты.** Учитывая глобальный характер инфекции, реакция на ВИЧ/СПИД во всех аспектах человеческой деятельности, области права и биоэтики в том числе, носит наднациональный характер. Начало создания нормативной и биоэтической концепции в области ВИЧ/СПИДа относится к инициативе ВОЗ по проведению в Осло (Норвегия) международного совещания по медицинскому законодательству и этике в области ВИЧ/СПИДа (апрель 1988 г.). Резолюция этого совещания выдвинула идею ликвидации барьеров между людьми, инфицированными и неинфицированными ВИЧ, и возведения истинных барьеров между людьми и вирусом.

В мае 1988 г. Всемирная Медицинская Ассамблея (ВМА) распространила резолюцию №4124, названную «Упразднение дискриминации в отношении людей, инфицированных ВИЧ и больных СПИДом». Резолюция провозгласила жизненно важный принцип – уважение к правам человека, живущего с ВИЧ, и предписывала государствам-членам ВМА, ввести в национальные программы профилактики и контроля СПИДа; запрещение дискриминационных акций в сферах обслуживания, трудоустройства и перемещения лиц, инфицированных ВИЧ, или больных СПИДом. В последующих международных нормативных и биоэтических кодексах, декларациях и правилах также освещены вопросы защиты прав человека в аспекте проблемы ВИЧ/СПИДа. Особая роль в развитии правовых биоэтических концепций принадлежит Объединенной программе ООН по ВИЧ/СПИД (UNAIDS), являющейся источником коллективного международного опыта по данной проблеме. Принципиальным с точки зрения биоэтики служит издание в 1998 г.

международных правил «ВИЧ/СПИД и Права Человека». В 12-ти руководящих принципах, изложенных в данном международном документе, рассматривается многоуровневая система этико-правовых гарантий для указанного контингента лиц.

Правовые аспекты регулирования проблемы ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации нашли отражение в законе №38-ФЗ от 30.03.1995 г. «**О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)**». В **статье 5 закона «Гарантии соблюдения прав и свобод ВИЧ-инфицированных»** предусматривает следующее:

- 1) *ВИЧ инфицированные – граждане РФ обладают на её территории всеми правами и свободами и несут обязанности в соответствии с Конституцией РФ, законодательством РФ и законодательством субъектов РФ.*
- 2) *Права и свободы граждан Российской Федерации могут быть ограничены в связи с наличием у них ВИЧ-инфекции только федеральным законом.*

Существует большое число подзаконных актов и документов, регламентирующих отдельные аспекты деятельности в сфере ВИЧ/СПИДа, знание которых, наряду с национальным и международным законодательством по этой проблеме является обязательным при проведении этической экспертизы проектов, затрагивающих контингенты ВИЧ/СПИДа.

**Этические принципы.** Исследование, целью которого является работа с разнообразными биомедицинскими вопросами в области ВИЧ, сопряжено с многочисленными этическими проблемами. Главными из них являются соображения конфиденциальности и справедливости (справедливого распределения благ и рисков исследования), специфика информации и процесса получения информированного согласия и процедура проведения заседаний Комитета по Этике. Испытуемые, участвующие в ВИЧ-исследовании, ВИЧ-инфицированные лица и лица с риском ВИЧ-инфекции особенно уязвимы, как из-за статуса их болезни, так и в силу того обстоятельства, что заболевание в основном поражает определённые группы населения: мужчин-гомосексуалистов, наркоманов, использующих шприцы, национальные меньшинства и т.д.

Наиболее важным аспектом этической экспертизы ВИЧ-исследования Комитетом по Этике должен считать его **конфиденциальность**. Испытуемые, участвующие в исследованиях, связанных с ВИЧ, естественным образом беспокоятся о конфиденциальности получаемых сведений, поскольку нарушение конфиденциальности может привести к серьёзным негативным последствиям (потеря работы, проблемы в окружении, уголовное дело).

Этические нормы гласят: *там, где идентифицирующие признаки не требуются формой проведения исследования, они не должны включаться в записи. Если они включаются в записи, то должны быть по возможности изолированы от остальных данных и храниться в надёжном месте, причём восстановление их связи с данными исследования возможно только в случае необходимости для проведения контроля исследования. Списки лиц, отказавшихся от участия в исследовании, не подлежат сохранению. Участникам исследования должны быть даны чёткие и правдивые объяснения о порядке хранения и использования, касающейся их персональной информации.*

Общий принцип: информация не должна раскрываться без согласия испытуемого. В Протоколе исследования должно быть чётко указано, кто имеет право знакомиться с записями идентифицирующих признаков в рамках проекта и вне этих рамок

Также КЭ должен быть рассмотрен вопрос: *«Каким образом информация, касающаяся ВИЧ-исследования, будет записываться в Индивидуальных Регистрационных Картах (ИРК) испытуемых?»* КЭ может предусмотреть специальные ограничения на характер этих записей. Прежде чем дать согласие на участие в ВИЧ-исследовании, испытуемые должны получить точную информацию, что именно будет записываться и имеются ли в существующем законодательстве требования извещать о случаях ВИЧ-инфекции или другим образом раскрывать эту информацию. Протокол исследований также

должен учитывать возможность попыток принудительного раскрытия записей в установленном законом порядке. В Протоколе должно быть указано, как конкретно отвечать на запросы третьих сторон, имеющих доверенности от испытуемых на раскрытие информации.

Полезным может служить опыт стран Европейского Сообщества и США, где служба общественного здравоохранения выработала практику выдачи справок в местный и национальный отделы здравоохранения о конфиденциальности проектов по ряду заболеваний, по которым установлена обязательная отчётность. Эта практика применяется к тем проектам, где в формальном порядке требуется определить, требует ли характер заболевания, входящий в сферу исследования, обязательной отчётности, а также к проектам, попадающим под действие государственного закона, требующего обязательного контроля и отчётности. В этих случаях справки выдаются:

- когда лечащие врачи гарантируют, что проект удовлетворяет требованиям отчётности;
- когда исследователь договорился с отделом здравоохранения о порядке решения требований по отчётности (за исключением случаев, когда исследователь сможет показать, почему такая договорённость невозможна); и
- когда порядок раскрытия идентифицирующей информации об испытуемых соответствует правовым нормам защиты испытуемых и когда этот порядок чётко объяснён испытуемым до начала испытаний.

Принцип *добровольного информированного согласия*, являющийся аксиомой для всех видов биомедицинских исследований с участием человека, равным образом действует и в отношении исследований в области ВИЧ/СПИДа. Специальными обстоятельствами является необходимость учёта всего комплекса проблем, связанных со спецификой контингента участников. Информация, предоставляемая потенциальному участнику исследования в области ВИЧ/СПИДа должна учитывать социальную уязвимость контингента (возможность факторов страха, давления и других элементов непрямого влияния на принятие решения), стадию процесса (например, тот факт, что при осложнениях, связанных с поздними стадиями СПИДа может развиваться слабоумие, ограничивающее способность испытуемых к принятию осознанных решений и требующих соблюдения условий получения согласия, предусмотренных для данной категории уязвимых контингентов). Исследовательские Протоколы должны учитывать эту возможность, а КЭ должны гарантировать адекватную оценку полноты и доступности информационного обеспечения и защиту испытуемых от неадекватных условий процесса получения информации и принятия решения.

Особого внимания в исследованиях в области ВИЧ/СПИДа имеет соблюдение этического принципа *баланса пользы/риска и их справедливого распределения среди участников исследования*. Исследование вакцин и различного вида лечебных средств, ставит трудные вопросы об уровне приемлемого для испытуемых риска в условиях отсутствия эффективной терапии и неизбежности на современном этапе развития медицины фатального исхода заболевания. Эти обстоятельства выдвигают следующие значимые вопросы, требующие решения и рассмотрения во время этической экспертизы:

- Могут ли ВИЧ-инфицированные пациенты включаться в группу плацебо, не получающую потенциальных выгод от исследуемого средства?
- Каким образом должны отбираться испытуемые для получения исследуемого средства (метод селекции и решения конфликта исключения лиц, не подходящих под критерии включения)?
- Этично ли, и при каких обстоятельствах можно включать здоровых людей, хотя и находящихся в группе риска, но ещё не ВИЧ-инфицированных, участвовать в испытании вакцин против ВИЧ?

Эти и другие вопросы требуют открытой независимой экспертизы на заседаниях КЭ и предполагают включение в экспертизу специалистов в области ВИЧ/СПИДа и приглашение на заседания представителей общественных групп, вовлечённых в исследование, и этической оценки общественных последствий проведения исследования.

#### **Клинические испытания лекарственных средств в области ВИЧ/СПИДа.**

Рандомизированные контролируемые клинические испытания считаются наиболее подходящей формой для получения достоверных научных результатов при оценке безопасности и эффективности исследуемых лекарственных средств. Этичность их применения зависит одновременно от возможности выдвинуть *нулевую гипотезу* (также называемую «теоретическим противовесом») и от отсутствия другого вида терапии, об эффективности которой было бы известно.

Особенно проблематично использование плацебо-контроля. В целом, когда болезнь является летальной или серьёзно ослабляющей организм человека, как в случае с ВИЧ, использование плацебо-контроля вместо активного контроля трудно оправдать этически, несмотря на возможность скорее токсичности, чем терапевтической эффективности экспериментальной терапии. Смертельный характер болезни вызывает отчаяние пациентов, которые «цепляются» за любое подающее надежду лечение. Предлагается, что сделать выбор в пользу плацебо-контроля возможно только при следующих двух условиях, когда:

- не существует известной эффективной терапии, которая могла бы быть использована для активного контроля;
- испытуемые не переносят известную эффективную терапию.

Как только возникнут свидетельства недостаточного терапевтического эффекта, неприемлемых побочных реакций или признаков, указывающих на крайне низкую вероятность установления статистически значимых результатов исследования, испытания должны быть остановлены или должны быть внесены изменения в Протокол. Когда исследуемая терапия имеет положительный эффект, участники контрольной группы должны быть обеспечены данной терапией в последующем. Потенциальных участников исследования следует информировать о возможности включения в контрольную группу, о рисках, связанных с распределением либо в опытную (с назначением исследуемого средства), либо в контрольную группу, и о критериях, которые будут применяться для определения благоприятного эффекта достаточного для прекращения плацебо контролируемой части испытаний, о последствиях прекращения плацебо контролируемой части (например, будет ли участникам контрольной группы доступно исследуемое средство и на какой основе: бесплатно или за деньги). Потенциальным участникам исследования должно быть разъяснено, что исследуемое средство может, как иметь положительный эффект, так и нежелательные эффекты.

Важным вопросом является также отбор испытуемых. Зачастую испытуемые для клинических испытаний отбираются по рекомендации лечащих врачей. Тем самым не получают доступа к испытаниям те, кто не в состоянии обратиться за медицинской помощью или не желает этого. Те, кто не знал о проведении испытаний, также оказываются неосведомлёнными о такой возможности. Необходимо обеспечить надлежащее включение женщин, детей и подростков, а также этнических меньшинств в клинические испытания, связанные с ВИЧ/СПИДом, если это обосновано совпадением медицинских показаний данного контингента и целей исследования. В целом, полноте и адекватности информационного охвата должно помочь консультирование с представителями ассоциаций (обществ) и контингентами населения, вовлечёнными в проблему ВИЧ/СПИДа.

Принципиальным, с этической точки зрения, для решения всего этого комплекса проблем, служит следование принципу Хельсинской Декларации и соответствующих статей национального законодательства в области здравоохранения об использовании всех мер (в том числе назначения врачом ещё незарегистрированных средств) по медицинским показаниям, обусловленным необходимостью сохранения жизни, в той ситуации, когда



«официальные» (зарегистрированные) лекарственные средства отсутствуют на фармацевтическом рынке страны.

**Испытания вакцин против ВИЧ/СПИДа** в исследованиях с участием человека поднимают серьёзные этические вопросы. Первым и наиболее важным является вопрос о балансе пользы/риска. Ограниченность имеющихся данных в исследованиях на животных означает, что многие риски, связанные с вакцинами от ВИЧ/СПИДа, пока неизвестны. Тем не менее, важность разработки вакцины от ВИЧ/СПИДа, доминирует по сравнению с имеющимися ограничениями и сомнениями. Однако с точки зрения защиты прав и здоровья участников, факт о лимите и нехватке знаний о риске и потенциальная возможность существования серьёзных рисков должны включаться в ту информацию, которая сообщается потенциальным участникам для получения их осознанного согласия на участие или отказа.

Другая тема, о которой должны быть информированы испытуемые, это возможные социальные последствия изменения их ВИЧ-серостатуса. Также как у лиц, инфицированных ВИЧ обычными путями (например, сексуальные контакты, внутривенные инъекции, переливание крови), так и у лиц с вакцинированных вакциной от ВИЧ/СПИДа, результаты теста на антитела будут положительными. Причём доступ к диагностическим средствам, позволяющим отличить по серологическим параметрам ВИЧ-инфицированных лиц от лиц, вакцинированных от ВИЧ/СПИДа, может быть ограничен. Одним из путей, способных облегчить решение этой проблемы, является выдача участникам исследования справок, удостоверяющих их участие в испытаниях вакцин.

Круг вопросов, которые следует подвергнуть рассмотрению на заседании Комитета по Этике в плане характера **информирования испытуемых об их ВИЧ-серостатусе**, должен предусматривать социально дискриминационный и эмоционально травмирующий характер данной информации. Некоторые исследовательские Протоколы включают скрининг проб крови на ВИЧ или другие процедуры, раскрывающие ВИЧ-серостатус участников исследования. Помимо гарантий тщательного соблюдения конфиденциальности этой информации и всех данных исследования, способных раскрыть эту информацию, для неуполномоченных на то лиц, КЭ должен предусмотреть обязательность предварительной информации испытуемых о предстоящем тестировании с вытекающими в результате последствиями (рисками и пользой) и необходимости дачи согласия потенциальных участников на такое тестирование. Необходимо предусмотреть условия, которые бы регламентировали, в случаях проведения тестирования, необходимость информирования лиц, результаты тестирования которых, связаны с персональными идентифицирующими признаками, о результатах их тестирования и предоставление им возможности получить надлежащую консультацию. Отдельному рассмотрению следует подвергнуть вопрос о праве человека как знать, так и не знать результаты тестирования, и определить его решение по этому вопросу, ибо в момент получения его согласия на тестирование, либо позже. Также на предварительных стадиях процесса получения согласия следует информировать потенциальных участников о любых планах (если таковые предусмотрены) предупреждения их партнёров, имеющих риск инфицирования (по инъекциям или по половым контактам) о результатах их тестирования.

Независимо от того, когда испытуемым будет сообщено об их ВИЧ-серостатусе, им должно быть обеспечено надлежащее **консультирование** до и после тестирования. Квалификация специалистов должна быть достаточной для консультаций по вопросам ВИЧ-тестирования и проведения бесед с партнёрами, имеющих риск инфицирования. Эти вопросы также должны быть в поле зрения и дискуссии КЭ и должно быть гарантировано соблюдение соответствующих мер.

**Исследования поведения человека** в связи с проблемой ВИЧ/СПИДа часто сосредотачиваются на факторах, способствующих распространению и передаче болезни, а также других психосоциальных факторах, связанных с ВИЧ. КЭ должен обеспечить гарантии конфиденциальности, необходимость информирования участников исследования о результатах, защиту от вторжения в личную жизнь, что присуще природе таких

исследований (поскольку исследование факторов риска и способов передачи болезни зачастую выявляет интимные детали жизни участников, такие как половая жизнь, факты незаконного употребления наркотиков).

**Уязвимость испытуемых.** В дополнение к этическим вопросам, возникающим в связи с проведением ВИЧ-исследования как такового, участие в нём ВИЧ-инфицированных испытуемых представляет особую проблему, с которой КЭ должны считаться. Как отмечалось выше, подавляющую часть ВИЧ-инфицированных составляют гомосексуалисты, наркоманы, использующие внутривенные инъекции, меньшинства. Их уязвимость в качестве испытуемых обостряется. Знание ВИЧ-статуса индивидуума может привести к дискриминационной практике со стороны работодателей, соседей, окружения и других. Непропорционально высокое поражение ВИЧ отдельных групп населения усиливает угрозу неправомерного раскрытия информации по вопросам ВИЧ. Кроме того, особенности развития СПИДа, которые могут приводить одновременно к физической инвалидности и потере умственных способностей, могут нарушить способность испытуемых осуществлять своё право на самостоятельность выбора и автономию в процессе исследования. КЭ должны рассмотреть условия гарантии адекватной персональной защиты пациентов со СПИДом и других ВИЧ-инфицированных испытуемых, с точки зрения прав и достоинства их личности. Исследователи, работающие с ВИЧ-инфицированными лицами, должны быть способны справляться не только с физическими, но и социальными, эмоциональными и психологическими факторами. Необходимость такого комплексного подхода в работе с исследуемыми группами населения подразумевает обращение за советом и консультациями к экспертам в областях психологии и социальных наук при осуществлении этической экспертизы, в плане их привлечения как независимых экспертов.

Другим фактором, усугубляющим уязвимость ВИЧ-инфицированных индивидуумов, является отсутствие доступного альтернативного лечения. В настоящее время существует единое мнение о том, что ВИЧ перерастает в СПИД; доступного метода лечения СПИДа не существует, хотя некоторые виды терапии оттягивают начало заболевания и тяжесть условно-патогенной инфекции. Таким образом, будущие испытуемые могут согласиться участвовать в исследовании, связанном с ВИЧ, в надежде на излечение, которая может оказаться нереалистичной. При этической экспертизе необходимо учитывать обстоятельства, при которых, несмотря на смертельный характер заболевания, существуют риски, подвергать которым испытуемых нельзя. С другой стороны, потенциальным испытуемым следует дать возможность участвовать в исследовании и получить любые возможные выгоды от такого участия. Именно с этой точки зрения КЭ должен рассматривать и оценивать Протоколы (т.е. уровень риска, соотношение риска и пользы, справедливый выбор испытуемых, информированное согласие, защиту приватности и конфиденциальности). Дополнительная защита, которую могут обеспечить КЭ, это гарантировать, что Протокол, его цели, польза и риски исследования чётко и ясно сформулированы и сообщены испытуемым. Важно, чтобы участие в исследовании не порождало ложных надежд или наоборот чувства безысходности. Более того, КЭ должны попытаться обеспечить, чтобы возможность доступа к дополнительным услугам здравоохранения не стала «приманкой» для участников.

КЭ должны пристально следить за соблюдением требований по справедливому подбору испытуемых и проводить обширный мониторинг сбора данных и их анализ. Также надо внимательно следить за процессом получения согласия, обращая особое внимание на способность к осознанному выбору и согласию. Как указывалось выше, исследуемым должны быть чётко и понятно разъяснены имеющиеся законы или ведомственные нормы, требующие либо извещения партнёров, либо органов здравоохранения о ВИЧ-серостатусе или о статусе заболевания испытуемых, и обо всех правах и обязанностях, связанных с проблемой ВИЧ/СПИД. При экспертизе Протокола также следует учитывать что, многие ВИЧ-инфицированные лица имеют низкий экономический и образовательный уровень и могут нуждаться в дополнительных ресурсах и помощи, чтобы участвовать в исследовании. КЭ способны рассмотреть, каким образом условия скрининга могли бы удовлетворить эти

потребности, тем самым, гарантируя равные возможности для участия всех заинтересованных групп отдельного рассмотрения в ходе этической экспертизы. Также следует уделить внимание вопросам доступности средств для лечения ассоциированных с ВИЧ/СПИДом заболеваний.

**Заключение.** Глобальное распространение ВИЧ-инфекции и СПИДа определило целый ряд проблем, возможность решения которых может быть достигнута только посредством проведения биомедицинских исследований с участием человека, что в свою очередь требует квалифицированной и независимой экспертизы Протоколов (Программ) исследования основанной на знании законодательных норм и следовании этическим принципам защиты прав и достоинства человека в отношении контингента ВИЧ/СПИДа. Предложенные и рассмотренные в данной главе вопросы могут служить основой для совершенствования этических подходов во всех сферах экспертизы, проводимой КЭ по отношению к контингенту ВИЧ/СПИДа.

## **Глава 5.**

### **Исследования генетики человека**

**Введение.** Значительная часть исследований генетики человека направлена на выявление мутаций ДНК, позволяющих помочь в лечении и профилактике различных заболеваний. Идентификация генетических мутаций позволяет клиницистам предсказывать вероятность появления у пациентов данного заболевания в будущем или риска передачи предрасположенности к болезни потомству. Однако пройдет ещё немало времени, прежде чем от возможности определить вероятность болезни врачи смогут перейти к её лечению.

В широком спектре биомедицинских исследований, от кардиологии до онкологии и психиатрии, становятся всё более распространёнными усилия выявить мутации ДНК, вызывающие болезнь, чтобы лучше понять истоки патофизиологического процесса.

Россия была одним из участников грандиозного международного проекта «Геном человека».

Этические проблемы, которые поднимает это направление научного развития, главным образом касается вопросов использования личной генетической информации, имеющей мощное психологическое и социальное значение. Для исследователей и КЭ главной проблемой является тот факт, что типичные генетические исследования имеют дело с семьями. В результате новая информация, обнаруженная в ходе исследования по одному испытуемому, может иметь непосредственное отношение и к родственникам. Так же имеет место обмен информацией между испытуемыми, а решения об участии не всегда принимаются самостоятельно.

Второй ряд этических проблем возникает в случаях, когда результаты генетических исследований используются для создания терапевтических методов воздействия на генетическом уровне. В этой связи возникает необходимость в особых мерах безопасности и тщательном подборе испытуемых для исследований генной терапии.

Для части вопросов, поднятых в этой главе, в настоящее время невозможно дать чёткие разъяснения, потому что о рисках такого исследования ещё не достаточно известно, и нет единого мнения о подходах к решению проблемы.

В силу неопределённости, с которой связаны генетические исследования, нет чётких стандартов действий.

КЭ могут убедиться в том, что исследователи продумали все обстоятельства, которые могут отразиться на правах и благополучии людей-испытуемых (риски нарушения конфиденциальности, психологические травмы и т.д.).

Хорошо, если КЭ будут работать вместе с исследователями, в качестве партнёров по разработке Протоколов, которые надлежащим образом защитят права испытуемых.

Полезными источниками информации для КЭ могут быть общественные организации, объединяющие людей страдающих различными генетическими расстройствами. Путём консультаций с такими организациями КЭ, могут получить необходимую информацию о проблемах людей, собирающихся участвовать в исследованиях. Такие организации могли бы действовать как посредники при наборе испытуемых, что может быть полезным при семейных исследованиях, а также при организации консультаций и психологической поддержки.

**Рассмотрение КЭ.** Генетическое исследование может решать четыре разных задач:

- 1) генеалогические исследования (устанавливающие схему наследования болезни и систематизирующие совокупность симптомов);
- 2) изучение позиционирования клонов (*positional cloning*) (для локализации и идентификации конкретных генов);
- 3) изучение структуры ДНК (для создания техник, позволяющих определить присутствие конкретной мутации ДНК);
- 4) исследование генной терапии (для создания методов лечения генетических заболеваний на уровне ДНК).

В отличие от рисков, встречающихся во многих биомедицинских исследованиях, основными рисками первых трёх типов генетического исследования являются не столько риски физического ущерба, сколько риски социального и психологического ущерба. Информация о личных рисках здоровью испытуемых, выявленная в генетических исследованиях, может вызвать тревогу и замешательство, повредить семейным отношениям, поставить под вопрос возможность трудоустройства испытуемых.

Для многих Протоколов генетических исследований указанные психологические риски могут быть достаточно значительными, чтобы оправдать необходимость их серьёзной экспертизы и обсуждения в КЭ. Тот факт, что генетические исследования часто сводятся к сбору информации об истории семьи и анализам крови, вовсе не должен автоматически приводить к выводу о незначительности риска.

**Генеалогические исследования.** Когда исследователи собираются изучить наследование заболеваний, они выявляют болевших членов семьи, и собирают информацию о них и других родственниках. В результате получают генеалогический анализ, который, наряду с историей распространения заболевания, может вскрыть информацию о членах семьи, которая ранее была неизвестна (например, о существовании неизвестных родственников или о наличии предрасположенности к таким неблагоприятным для общественного восприятия заболеваниям, как шизофрения или слабоумие). Могут также открыться данные о вероятности того, что отдельные члены семьи являются либо переносчиками генетических дефектов, либо имеют перспективу заболеть в будущем.

**Подбор испытуемых.** Семейная принадлежность контингента в генеалогических исследованиях может привести к трудности исключения элементов влияния на процесс принятия решения о согласии на участие. Сам характер исследования здесь таков, что оказывает давление на членов семьи, поскольку, чем полнее генеалогическая информация, тем более надёжными окажутся полученные результаты. Кроме того, может происходить нарушение конфиденциальности.

Приводимые ниже схемы набора испытуемых пытаются решить перечисленные проблемы, у каждой имеются свои сильные и слабые стороны.

- 1) *Одна* из стратегий заключается в использовании одного из членов семьи в качестве контактного лица для набора. Этот подход ограждает семью от давления со стороны исследователя, но связан с риском личной заинтересованности и возможностью оказывать давление на родственников, чтобы они приняли участие в исследовании. Кроме того, субъект может не захотеть действовать в качестве рекрутера из страха, что другие члены семьи узнают о его заболевании.

- 2) *Другой подход* – это набор непосредственно исследователем, который отправляет письма или звонит по телефону лицам, указанным одним из членов семьи. Однако прямой набор через исследователя может быть интерпретирован людьми как посягательство на их частную жизнь. Аналогичные проблемы возникают в эпидемиологических исследованиях.
- 3) *Третий подход* заключается в наборе испытуемых при помощи общественных организаций. Выбирая такую стратегию, исследователь и КЭ должны быть уверены, что эти организации будут столь же тщательно защищать права испытуемых, как это делал бы исследователь.
- 4) *Четвёртый вариант* – выйти на потенциальных испытуемых через их лечащего врача. В этом случае, однако, пациентам может показаться, что оказание им медицинской помощи окажется в зависимости от их согласия или несогласия участвовать.

Какую бы схему набора ни выбрал исследователь, КЭ должен убедиться, что она сводит к минимуму возможность принуждения или влияния.

Противоположными давлением на будущих испытуемых, с целью привлечения их в исследование, являются случаи, когда испытуемые соглашаются принять участие, исходя из ложных представлений о возможности, таким образом, получить лечение. Цели исследования и возможности испытуемых получить или не получить от него непосредственную пользу для своего здоровья должны чётко объясняться и отражаться в форме информированного согласия.

**Определение рисков и выгод.** Потенциальные риски и выгоды следует подробно обсудить с будущими испытуемыми. В генетических исследованиях, кроме генной терапии, основными рисками являются не физические, а психологические и социальные (их обычно называют «психосоциальными»).

Психологический риск включает риск ущерба от знакомства с генетической информацией о себе (например, о наличии ещё не давшего о себе знать генетического нарушения). Разъяснение генетической информации осложняет тот факт, что чаще всего она носит вероятностный характер. Кроме того, разработка генетических данных имеет погрешности, так что часть информации, переданной испытуемым, может оказаться, в конечном счёте, неточной. В любом случае, получая такую информацию, участники подвергаются психологическому стрессу.

#### **Пример 16**

*Исследователи, работающие над созданием пресимптоматических тестов хорей Гентингтона, проявляющейся в среднем к 45 годам, столкнулись с тем, что эмоциональное потрясение, которое у испытуемых вызывают результаты исследования, может привести некоторых из них к попытке суицида. Поэтому они обратились с вопросом, не следует ли проводить скрининг будущих испытуемых на эмоциональную устойчивость, прежде чем включать их в исследовательский Протокол.*

Однако информация, получаемая испытуемыми в ходе исследования, может оказаться и полезной. Одна из основных выгод от участия в генетическом исследовании заключается в получении генетических данных, которые, могут уменьшить обеспокоенность участника относительно возможности заболеть болезнью, распространённой в его семье (и о возможности передачи патологии их детям). Узнав о возможности заболеть или передать болезнь по наследству, испытуемый может более сознательно строить свои планы на будущее.

Чтобы минимизировать психологический ущерб, вероятный в генеалогических исследованиях, КЭ должны удостовериться, что исследователи организуют надлежащее консультирование испытуемых с разъяснением передаваемой им генетической информации. Генетическое консультирование должно осуществляться людьми, имеющими достаточный

опыт и квалификацию, чтобы сообщить значение генетической информации лицам, участвующим в генетическом исследовании или обращающимся за генетической консультацией.

Социальные риски включают дискриминацию, возможность потери рабочего места или проблемы с трудоустройством. Изменения в семейных отношениях также относятся к социальным аспектам генетических исследований.

#### **Пример 17**

*Работодатель, зная, что его сотрудница к сорока пяти годам может с 80% вероятностью заболеть хореей Гентингтона, может отказаться продвигать её по службе, считая, что лучше потратить деньги на повышение квалификации другого сотрудника, здоровью которого в будущем ничто не угрожает. Конечно, такой подход иррационален (поскольку другой сотрудник не застрахован, к примеру, от аварии на следующий день или имеет другие, пока не известные предрасположенности к серьёзным заболеваниям), но, тем не менее, риск, что у испытуемого разовьётся хорея Гентингтона, вполне реален.*

Одной из проблем допущения третьих лиц к генетической информации является возможность неправильного её понимания, ведущая к злоупотреблениям.

Обсуждение социальных последствий, которые несёт генетическая информация, является жизненно важным делом не только в масштабах страны, но и на международном уровне, и КЭ не в силах решать эти проблемы на глобальном уровне. Однако КЭ способен заботиться:

- 1) *во-первых*, о том, чтобы эти риски были изложены испытуемым;
- 2) *во-вторых*, защитить испытуемых от неоправданного раскрытия информации, независимо от тех последствий, к которым она может привести.

**Защита конфиденциальности.** Особые отношения между участниками генетических исследований в семье поднимают и особые проблемы неприкосновенности личной жизни и конфиденциальности.

КЭ следует иметь в виду, что в любой семье каждый человек является личностью, имеющей право на сохранение конфиденциальности, касающейся его, информации. Члены семьи не уполномочены знать диагнозы друг друга. Прежде чем излагать другим членам семьи информацию медицинского или личного характера об одном из членов семьи, исследователи должны получить его согласие на это.

Другая проблема, возникающая в генетических семейных исследованиях и свойственная также другим исследованиям, где имеет место собеседование с испытуемыми, связана с предоставлением информации о другом человеке. Например, в генеалогических исследованиях обычно просят сообщить сведения об остальных членах семьи. Этическая проблема заключается в том, могут ли такие сведения использоваться в исследовании без согласия лица, которого они касаются. В то время как единого мнения по этому вопросу ещё не достигнуто, КЭ могут считать приемлемым такой метод сбора данных, исходя из характера имеющихся рисков и щекотливого характера затрагиваемых вопросов. В этом плане может оказаться полезным различать полученную от испытуемого информацию о других лицах, которая доступна исследователю и из других открытых источников (например, адреса, ФИО), и личные сведения, не доступные из открытых источников (например, информация о медицинском состоянии или об усыновлении).

КЭ должны потребовать от исследователей заранее определить, какая информация, кому и при каких обстоятельствах будет открываться, и доступным языком изложить это испытуемым. Например, если генеалогические данные раскрываются участникам исследования, то члены семьи узнают не только о самих себе, но и друг о друге. Не следует также упускать из виду возможность получения информации о генеалогических данных и теми членами семьи, которые не участвовали в исследовании. Испытуемым необходимо

заранее сообщить, что именно они могут узнать о себе и об остальных членах семьи, что может стать известно о них другим членам семьи, и спросить их согласие на это.

Одним из подходов является не сообщать генеалогические данные испытуемым, участвующим в исследовании. Многие исследователи записывают генеалогические данные, используя не имена, а числовые коды. Однако КЭ стоит обратить внимание на то, что в случае редкого заболевания или «известной» семьи, вычислить, какое имя скрывается за каким кодом, не составляет проблемы.

Даже если Протокол предполагает сообщить определённую информацию испытуемым, участникам генетического исследования следует предоставить возможность отказа от получения генетической информации о себе или о других, которую они не желают знать.

В генетическом исследовании потенциальный риск психосоциального ущерба, связанный с требованием об обязательном полном раскрытии информации испытуемым может, перевешивать пользу от самого этого принципа. Возможным исключением может являться ситуация, когда раннее профилактическое лечение генетически-детерминированного заболевания улучшает прогноз.

Данные следует хранить таким образом, чтобы они не давали возможность напрямую установить личность испытуемых. В целом, за исключением случаев, когда испытуемый даёт на это личное разрешение, данные исследования не могут передаваться никому, кроме самого испытуемого. Исключением необходимости такого непосредственного разрешения на передачу информации может стать вторичное использование исследовательской информации, когда она не является особенно «щекотливой», и при условии сохранения конфиденциальности.

**Информированное согласие.** Предоставляемая испытуемым в процессе получения их согласия информация должна быть как можно более конкретной. Испытуемым следует сообщить как об известных, так и о неопределённых рисках, связанных с их участием.

Часто будущие испытуемые приходят на генетические исследования с нереальными ожиданиями о пользе, которую они получают от исследования, и не принимают в расчёт сложные для понимания риски. Нереальные ожидания должны быть, по возможности, развеяны в процессе получения Информированного Согласия.

Предоставление важной информации должно проходить в форме обсуждения с будущими испытуемыми. В ходе такого обсуждения испытуемых следует проинформировать о:

- характере информации, которая им будет предоставлена (т.е. что они получают только ту информацию, которую исследователь считает значимой и надёжной, или что им не будет предоставлена никакая генетическая информация), и в какой момент исследований они получают эту информацию;
- том, что им может стать доступной информация о себе или членах семьи, которую они не хотели бы знать, или знать которую им может оказаться неудобно;
- том, что информация о них может стать известной другим членам их семьи;
- информация, которую они узнают или которая станет известной в результате исследования, может негативно сказаться на их дальнейшей жизни;
- какие гарантии сохранения конфиденциальности могут или не могут быть предоставлены;
- какие права у них сохраняются и от каких прав им придётся отказаться, а именно от контроля над распоряжением тканями, донорами которых они станут (например, абортивный материал, кровь);
- каковы будут последствия прекращения участия в исследовании;
- о любых затратах, связанных с их участием (включая, например, стоимость генетической и/или психологической экспертизы, если их не возьмёт на себя исследователь или медицинское учреждение).

Информация, передаваемая испытуемым, должна излагаться ясным языком, учитывающим их возраст, образование, физические и умственные способности. Процесс получения согласия должен проходить на родном языке испытуемого, если необходимо, через переводчика. Документы о согласии также должны быть переведены на родной язык испытуемого. КЭ необходимо проследить, чтобы исследователь принял все необходимые меры для гарантированного полного понимания будущими испытуемыми рисков и выгод, связанных с исследованием.

**Распоряжение образцами ДНК.** Сбор образцов тканей для дальнейшего ДНК-анализа ставит перед исследователями и КЭ множество вопросов: «Какова будет процедура сбора образцов, кто и зачем будет иметь доступ к образцам, кто является владельцем ДНК и как будет исправляться ошибочная генетическая информация (вызванная, например, ошибкой лабораторного анализа)?»

Важным вопросом, который стоит рассмотреть КЭ – что произойдет с данными (и образцами), т.е. генетической информацией (и, где это применимо, образцами тканей), собранными в соответствии с исследовательским Протоколом, по окончании финансирования исследований. Следует уделить особое внимание защите конфиденциальности данных и получению согласия от участников на любое использование данных (и образцов), отличающееся от того, которое было оговорено в рамках первоначального использования, и на которое давали согласие участники.

**Прекращение участия.** Следует обратить внимание на права испытуемых, когда они принимают решение прекратить участие в исследовании. Правила проведения исследований четко требуют, чтобы испытуемые были свободны прекратить своё участие без каких-либо санкций или потери выгод, на которые они, так или иначе, имеют право. Однако этими нормами не предписано, как обращаться с данными или образцами тканей, полученными от испытуемых, прекратившими своё участие в исследовании.

#### **Пример 18**

*Аналогичный вопрос рассматривался в США Верховным судом штата Калифорния по делу Мура [Дж. Мур против членов правления Калифорнийского Университета (1990 г.)]. С ним полезно ознакомиться как с одним из возможных вариантов подходов к обращению с данными и образцами тканей, когда испытуемый прекращает своё участие в генетическом исследовании. В деле Мура суд вынес решение о том, что клеточные культуры, полученные из донорского образца, не являются собственностью донора.*

Экстраполируя решение по делу Дж. Мура на более широкий контекст генетических исследований, мы приходим к принципу, что прекращение участия освобождает испытуемого от сообщения дополнительной информации и от предоставления образцов тканей, и, возможно, делает необходимым удаление всех данных о личности испытуемого из всех исследовательских источников, однако не требует, чтобы исследователь уничтожал полученные в результате исследования данные или уничтожал клеточную линию.

Например, в генеалогических исследованиях исследователи могут отреагировать на отказ от участия в исследовании удалением из генеалогии всей информации об испытуемом и его семье, однако ни в каких правовых нормах и других юридических актах не содержится ясно выраженного требования об удалении информации.

**Вторичное использование образцов тканей.** Когда в новом исследовании предполагается использовать образцы, собранные в предыдущем исследовании, КЭ должны рассмотреть, применимо ли согласие, полученное в более раннем исследовании, также и для нового исследования. Когда цели нового исследования значительно отличаются от целей первоначального Протокола и когда новое исследование требует установления личности членов семьи, давших образцы, согласие должно быть получено заново.



**Уязвимые группы населения.** КЭ должны убедиться, что исследователь проводит исследование с учётом специфических ментальных и физических проявлений исследуемых расстройств. В зависимости от заболевания и, соответственно, вероятной группы населения, исследователи должны быть готовы к эффективному и чуткому общению с людьми, имеющими физические недостатки (например, глухоту или слепоту), неспособность к обучению или находящимися в ситуации, которая может повлиять на их участие (например, тяжёлое состояние).

Характер генетических исследований поднимает особые вопросы, когда в исследовании принимают участие дети, физически или умственно отсталые лица, пожилые люди или любая другая особо уязвимая группа населения. В этом случае КЭ должен не только обеспечить полную свободу и информированность их участия, но и оценить риски и выгоды участия каждой особой группы. Риск участия для взрослого отличается от аналогичного риска для ребёнка. Лица с ослабленными умственными способностями могут быть подвержены таким рискам, которым не подвержены здоровые люди. Если в исследовании будут принимать участие дети, КЭ должны серьёзно рассмотреть возможность консультаций с педиатрами и другими экспертами, знакомыми с проблематикой детских и семейных рисков. Аналогичным образом, в случае участия в исследовании физически или умственно отсталых лиц КЭ должен предусмотреть возможность консультации с экспертами, которые смогут дать разъяснения по специфическим проблемам участия таких лиц.

Участие детей в генетических исследованиях поднимает много вопросов, в том числе о давлении, оказываемом на ребёнка членами семьи, чтобы заставить его участвовать, а также о потенциальном ущербе, который возможен в случае раскрытия генетической информации или информации о заболеваемости. Иногда исследование, кажущееся безвредным, может представлять собой серьёзные риски ущерба для ребёнка. Например, проведение собеседования с детьми для генетического исследования психологических расстройств, таких как шизофрения, депрессия или алкоголизм, может невольно раскрыть информацию о членах семьи (ребёнок при этом может быть весьма удивлен, почему его спрашивают об алкоголизме или наркомании в семье) или вызвать у ребёнка неуверенность в себе. Кроме того, раскрытие данных третьим лицам может привести к дискриминации на бытовом уровне, навешиванию ярлыков на детей, как, например склонность к злоупотреблению алкоголем.

КЭ должны внимательно следить за тем, какие вопросы будут заданы детям, и какая информация будет им непосредственно передана, чтобы определить, не нарушается ли в исследовании принцип минимального риска.

КЭ должны также учитывать умственные способности участников генетического исследования. В случае некоторых заболеваний, как при болезни Альцгеймера, пациенты испытывают потерю умственных способностей в течение долгого периода времени. Кроме того, существует возможность нахождения члена семьи в коме или в недееспособном состоянии по причинам, не связанным с исследованием. Особое внимание следует уделить методам получения добровольного согласия у испытуемого или у его законного представителя.

**Практика публикаций.** Одним из вопросов, касающихся согласия, является публикация исследовательских данных. Опубликование генеалогии может легко привести к установлению личности участников исследования. Если есть риск установления личности, участники должны дать письменное согласие на разглашение личной информации.

Проявляя осторожность, чтобы избежать ненужных ограничений на публикации исследователей о проекте, КЭ должны уделять внимание планам публикаций и их оценке, так как это является частью общей заботы КЭ о сохранении конфиденциальности информации.

Одним из возможных подходов при оценке исследовательских планов публикаций является пошаговая оценка:

- 1) *Во-первых*, нужна ли публикация генеалогии?
- 2) *Во-вторых*, если необходима публикация генеалогии или других данных, позволяющих установить личность (например, историй болезни, фотографий или рентгеновских снимков), можно ли опустить часть этих данных без ущерба для научного содержания? Практика замены данных – например, изменения последовательности дат рождения и пола – является дискуссионной и в профессиональных кругах не достигнуто однозначного мнения о допустимости её применения.
- 3) *Наконец*, если необходима публикация генеалогии, и опустить часть данных, позволяющих установить личность, без ущерба для научного содержания не представляется возможным, испытуемые должны дать разрешение на публикацию.

Другой проблемой, связанной с публикациями, является потенциальный масштаб огласки результатов исследования и уязвимость участников исследования. Согласие отдельных испытуемых на огласку не решает проблемы. Поскольку генетические исследования проводятся в семьях, согласие одного испытуемого на участие в контактах с прессой (включая интервью и т.п.) имеет важные последствия для других членов семьи, особенно когда исследование затрагивает деликатные вопросы. КЭ должны убедиться, что исследователь учёл такую возможность.

**Идентификация и расшифровка генов.** Исследования, целью которых является идентификация конкретных генетических компонентов той или иной болезни, опираются на ДНК-анализ образцов тканей, взятых от членов семьи, в которой проявляется это состояние. Многие проблемы, возникающие в связи с генеалогическим анализом, присущи и этой стадии исследования, в том числе:

- принуждение или давление при подборе испытуемых;
- предупреждение будущих испытуемых о возможном ущербе;
- минимизация психологического ущерба при помощи консультаций и обучения;
- защита конфиденциальности (что особенно проблематично, когда участниками исследования являются члены семьи);
- контроль использования образцов ткани ДНК;
- защита особенно уязвимых лиц.

Кроме перечисленных выше проблем, возникают и другие, не менее важные:

- определение, какие данные следует считать «информацией»;
- вероятность дополнительных рисков, возникающих на этой стадии исследования;
- возможный конфликт между правами испытуемых и долгом исследователей в отношении раскрытия результатов исследования испытуемым (т.е. сообщения испытуемым о наличии у них (или их родственников) дефектного гена, и значении этого относительно вероятности болезни или передачи её потомству).

**Доступ к данным: промежуточные открытия.** Прежде, чем начинать любое генетическое исследование, следует определить, кто и на какой стадии исследования будет иметь доступ к данным. Вопрос передачи информации является жизненно важным для любого генетического исследования, но особенно для первых трёх стадий. Основной вопрос, стоящий перед исследователями и КЭ, заключается в том: «*Следует ли сообщать испытуемым промежуточные результаты?*»

Среди экспертов нет единого мнения о том, следует ли сообщать испытуемым промежуточные или незаконченные данные, хотя большинство всё-таки считает, что этого делать не следует (поскольку только подтвержденные, надежные данные составляют

«информацию»). Противники раскрытия промежуточных результатов аргументируют, раскрытие промежуточных данных, интерпретация которых может измениться при получении более точных и/или надёжных данных, может привести к серьёзному ущербу, в том числе вызвать тревогу у испытуемых и/или возможно иррациональное обращение за медицинским вмешательством. По их мнению, такого ущерба можно избежать, контролируя поток информации, поступающий к испытуемым, и ограничивая выдаваемые им сообщения только достоверной информацией.

КЭ должны изучить приведенные аргументы, взвешивая возможные риск и пользу. Исследователи ещё до начала исследования должны определить, в какой момент данные будут считаться достаточно весомыми, чтобы представлять информацию, которую следует сообщить испытуемым. Далее исследователи должны рассмотреть необходимость кодирования данных и отделения исследовательских записей от личных историй болезни, так чтобы ни исследователи, ни испытуемые не могли получить к ним доступ.

При раскрытии информации, КЭ следует учитывать, по меньшей мере, три следующих фактора:

- 1) величина угрозы испытуемому;
- 2) точность предсказания реализуемости угрозы;
- 3) возможность принятия действий, позволяющих избежать или ослабить потенциальный ущерб.

В ходе процесса получения согласия испытуемым следует сообщить, будут ли они получать какую либо информацию и когда. Любое раскрытие генетической информации должно сопровождаться надлежащими консультациями обученных в генетических вопросах советников. Каким бы образом КЭ ни решил этот вопрос, исследователи должны объяснить испытуемым принципы раскрытия информации, руководствуясь которыми они будут решать, какую информацию раскрывать.

**Доступ к данным: право испытуемых «не знать».** Обычно у испытуемых сохраняется право воздерживаться от получения информации о результатах исследования, раскрывающего их генетический статус. Но в таком случае не может быть информированного согласия! Возможным исключением может стать ситуация, когда раннее лечение генетически детерминированных заболеваний может улучшить прогноз испытуемого. В таких случаях исследователи обязаны информировать испытуемого о наличии генетического дефекта и порекомендовать ему обратиться за медицинской помощью.

#### **Пример 19**

*В США Президентская комиссия (1983 г.) рассмотрела этот вопрос применительно к информации, полученной в результате генетического скрининга. Итоги обсуждения этого вопроса Комиссией могут также быть распространены на информацию, полученную в результате генетических исследований на стадиях, предшествующих генетическому скринингу. Комиссия пришла к следующему заключению. Уклонение от этических принципов обеспечения конфиденциальности возможно только при соблюдении нескольких условий:*

- разумные усилия для получения добровольного согласия на раскрытие информации оказались безрезультатными;
- существует высокая вероятность того, что нераскрытие информации причинит вред, и того, что раскрытая информация будет использована для предотвращения вреда;
- приняты надлежащие меры, чтобы гарантировать раскрытие только генетической информации, необходимой для диагностики и/или лечения.

*Далее Комиссия порекомендовала, чтобы за согласием лиц, проходящих генетический скрининг, по возможности обращались прежде, чем раскрывать генетическую информацию родственникам, в случае обнаружения такой полезной информации.*

Далее, наличие генетического дефекта, связанного с заболеванием, может иметь важные последствия для членов семьи; в этих условиях можно ли и следует ли жертвовать конфиденциальностью данных испытуемых, чтобы предупредить других членов семьи?

До сих пор не решена этическая проблема: *«Приемлемо ли предупреждение родственников о возможных генетических дефектах без согласия испытуемых?»*

**Доступ к данным: случайные открытия.** КЭ должны также убедиться в адекватности действий исследователей при случайно обнаруженной информации, т.е. генетической информации, полученной в ходе работ, непосредственно не связанных с исследованием. Например, при генеалогическом анализе, охватывающем несколько поколений, могут всплыть вопросы отцовства или родства. Анализ ДНК может установить, что биологическими родителями индивидуума являются не те, о ком он думал. Аналогичную информацию может выявить определение группы крови. ДНК-анализ может также вскрыть информацию о болезнях или состояниях, отличных от исследуемых. В процессе получения согласия испытуемых следует информировать о возможности таких открытий. Чтобы объяснить испытуемым значение полученной генетической информации и помочь им справиться с любыми психосоциальными результатами их участия, им следует организовать надлежащие консультации.

**Доступ к данным: вторичное использование.** Исследователи также не должны выпускать из виду вторичного использования исследовательских данных (например, другими исследователями, или ими же, но для другого исследования). Когда предполагается вторичное использование, следует обратиться за согласием на него. Необходимо получить ясно выраженное согласие на доступ к информации для вторичного использования, если эти данные носят щекотливый характер, а ситуация не позволяет гарантировать соблюдение конфиденциальности.

# ЧАСТЬ VIII

## ОСОБО УЯЗВИМЫЕ ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ

Предназначение Комитетов по Этике (КЭ) – защищать права пациентов, принимающих участие в биомедицинских исследованиях. Обязанность КЭ следить за тем, чтобы исследовательские манипуляции не подвергали опасности здоровье и благополучие испытуемых. Особо уязвимые группы населения, привлекаемые в качестве субъектов исследований, заставляют серьёзно задумываться над этическими проблемами в каждом случае их привлечения. Чтобы обеспечить защиту интересов этих пациентов следует обращать особое внимание на специальные этические и регулирующие положения. *Исследования, ущемляющие права особо уязвимых групп испытуемых – должны быть запрещены или жёстко ограничены.*

Учитывая актуальность этой проблемы, мы с особым вниманием рассматриваем этические и методологические вопросы исследований на особо уязвимых группах населения.

### Глава 1.

#### Человеческие эмбрионы и искусственно оплодотворённые женщины

**Введение.** В начале 70-х гг. выражалась значительная озабоченность общественности по поводу этичности исследований с использованием эмбрионов и сообщений об этических спорных процедурах с использованием эмбрионов человеческого происхождения. С целью оказания помощи врачам в понимании и выполнении своих этических обязанностей Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА) принимает «Заявление об искусственном оплодотворении и трансплантации эмбрионов», принятое на 39-й Всемирной медицинской ассамблее (Мадрид, Испания, октябрь 1987 г.).

Фертилизация *in vitro* и трансплантация эмбрионов применяется во многих странах для лечения бесплодия. Эта операция имеет благоприятные последствия как для пациента, так и для общества в целом не только, как способ борьбы с бесплодием, но и как путь избежания генетических аномалий, а также для проведения фундаментальных исследований по репродукции и контрацепции.

ВМА призывает всех врачей к соблюдению норм медицинской этики и бережному отношению к здоровью будущей матери и эмбриона с самых первых дней его жизни. С этической и научной точек зрения, медицинская помощь оправдана при бесплодии, не поддающемуся современному лечению, особенно в случаях:

- иммунологической несовместимости партнёров;
- непреодолимых препятствий для слияния мужской и женской половых гамет;
- бесплодия по неизвестным причинам.

Во всех перечисленных случаях врач:

- может действовать только при условии осознанного информированного добровольного согласия донора и реципиента;
- должен всегда действовать в интересах ребёнка, который родится после проведения операции;
- должен всегда действовать в соответствии со всеми законами и подзаконными актами, этическими и профессиональными нормами, установленными медицинской общественностью и другими медицинскими организациями, ассоциациями и обществами;

- должен предоставлять пациентам полную информацию на доступном для понимания пациента уровне о цели, способе, риске, неудобствах и возможной неудаче операции и получении их согласия. Только прошедший соответствующую специальную подготовку доктор может взять на себя ответственность за выполнение операции.

Пациенты имеют право на соблюдение тайны и невмешательство в личную жизнь, как и при любом другом методе лечения. Если при проведении фертилизации *in vitro* образуется избыток яйцеклеток, которые не будут немедленно использованы для лечения бесплодия, их дальнейшая судьба должна быть определена совместно с донорами. Лишние яйцеклетки могут быть:

- уничтожены;
- подвергнуты криоконсервации с целью сохранения;
- оплодотворены и подвергнуты криоконсервации.

Уровень медицинских знаний, касающихся вопросов созревания, оплодотворения, начальных стадий деления и развития человеческой яйцеклетки, далёк от совершенства. Необходимо продолжить экспериментальное изучение этого вопроса в строгом соответствии с Хельсинкской Декларацией и с письменного согласия доноров.

**Юридическая справка.** В России трансплантация человеческих эмбрионов регулируется **ст.35 Закона «Об охране здоровья граждан»** (в редакции от 27.02.2003 г.) *«Каждая совершеннолетняя женщина детородного возраста имеет право на искусственное оплодотворение и имплантацию эмбриона. Искусственное оплодотворение женщины и имплантация эмбриона осуществляются в учреждениях, получивших лицензию на медицинскую деятельность, при наличии письменного согласия супругов (одинокой женщины). Сведения о проведённых искусственном оплодотворении и имплантации эмбриона, а также о личности донора составляют врачебную тайну. Женщина имеет право на информацию о процедуре искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона, о медицинских и правовых аспектах её последствий, о данных медико-генетического обследования, внешних данных и национальности донора, предоставляемую врачом, осуществляющим медицинское вмешательство. Незаконное проведение искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона влечёт за собой уголовную ответственность, установленную законодательством Российской Федерации».*

Нормативные акты Министерство Здравоохранения РФ регулируются следующими нормами: **приказом №67** от 26 февраля 2003 г. **«О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия».**

Правовые аспекты суррогатного материнства определены действующим законодательством Российской Федерации в частности **«Семейным кодексом»:**

- **п. 4 ст. 51.** *«Лица, состоящие в браке и давшие своё согласие в письменной форме на применение метода искусственного оплодотворения или на имплантацию эмбриона, в случае рождения у них ребёнка в результате применения этих методов записываются его родителями в книге записей рождений. Лица, состоящие в браке между собой и давшие своё согласие в письменной форме на имплантацию эмбриона другой женщине в целях его вынашивания, могут быть записаны родителями ребёнка только с согласия женщины, родившей ребёнка (суррогатной матери)».*
- **п. 3 ст. 52.** *«Супруг, давший в порядке, установленном законом, согласие в письменной форме на применение метода искусственного оплодотворения или на имплантацию эмбриона, не вправе при оспаривании отцовства ссылаться на эти обстоятельства. Супруги, давшие согласие на имплантацию эмбриона другой женщине, а также суррогатная мать (часть вторая пункта 4 статьи 51 настоящего Кодекса) не вправе при оспаривании материнства и отцовства после совершения записи родителей в книге записей рождений ссылаться на эти обстоятельства».*

**Пункт 5 статьи 16 ФЗ «Об актах гражданского состояния»** от 15.11.97 г. №143-ФЗ гласит: «*При государственной регистрации рождения ребёнка по заявлению супругов, давших согласие на имплантацию эмбриона другой женщине в целях его вынашивания, одновременно с документом, подтверждающим факт рождения ребёнка, должен быть представлен документ, выданный медицинской организацией и подтверждающий факт получения согласия женщины, родившей ребёнка (суррогатной матери), на запись указанных супругов родителями ребёнка*».

Следует обратить внимание, что многие вопросы клинических исследований с использованием эмбриональной ткани, затронутые в данной главе, не отрегулированы на законодательном уровне, в этих случаях КЭ необходимо использовать аналогии вышеприведённых законов.

**Исследования.** Техника фертилизации *in vitro* и трансплантации эмбриона может быть полезной при исследовании механизмов возникновения и передачи генетических аномалий, а также при изучении вопросов их профилактики и лечения. В то же время она способна породить серьёзные моральные и этические проблемы, как для врача, так и для пациентов. Врач не может пренебречь своими нравственными принципами, но он должен с чуткостью и уважением относиться к моральным и этическим принципам пациентов. Врач несёт ответственность как перед пациентами (участниками эксперимента, добровольное и осознанное согласие которых необходимо), так и перед законом; кроме того, его действия должны соответствовать профессиональным этическим нормам. Соблюдение принципов Хельсинкской Декларации должно распространяться как на все исследования по фертилизации *in vitro* и трансплантации человеческих эмбрионов, так и на все проблемы, возникающие в ходе этих исследований. ВМА предлагает не вмешиваться в процесс оплодотворения с целью выбора пола плода, кроме тех случаев, когда такое вмешательство позволит избежать сцепленных с полом врожденных патологий.

**Донорство.** Техника фертилизации *in vitro* и трансплантации эмбрионов предусматривает возможность донорства яйцеклеток, спермы и эмбрионов. При этом биологические доноры не обязательно могут стать родителями рождающегося в ходе этой операции ребёнка. Использование донорских гамет или эмбрионов может поставить врачей и пациентов, принимающих участие в операции, перед проблемами юридического, морального и этического характера. Врачи обязаны соблюдать все законы и этические нормы, принятые в медицинских организациях, внимательно относиться к своим пациентам, уважать их моральные и этические принципы и воздерживаться от каких-либо манипуляций с донорскими гаметами и эмбрионами, которые не согласуются с перечисленными положениями. Врач может отказаться от тех видов вмешательств, которые считает неприемлемыми. Техника криоконсервации гамет расширяет возможности донорства. Заручившись согласием доноров гамет или эмбрионов, которые не собираются стать родителями будущего ребёнка, врач должен убедиться в том, что:

- реципиенты возьмут на себя полную ответственность за судьбу ещё не родившегося человека;
- доноры откажутся от своих прав и притязаний на ребёнка после его рождения.

При оказании помощи, женщине детородного возраста, не имеющей матки, может быть использована процедура так называемого «суррогатного материнства». Все участники подобной процедуры должны дать осознанное добровольное согласие на её проведение. При принятии решения об использовании этого метода, врач обязан считаться со всеми законодательными, этическими и моральными аспектами проблемы «суррогатного материнства». Сказанное не означает, что ВМА, безусловно, поддерживает идею «суррогатного материнства», при котором женщина за вознаграждение соглашается на искусственное оплодотворение спермой мужчины с целью рождения ребёнка, который будет усыновлён этим мужчиной и его женой. ВМА отвергает любой коммерческий подход, при котором яйцеклетки, сперма и/или эмбрион становятся предметом купли-продажи.

Так, Конгресс США в 1974 г. учредил Национальную комиссию по защите прав людей, используемых в качестве субъектов исследований, которой был поручен контроль над использованием эмбрионов и разработка рекомендаций для Департамента здравоохранения, образования и благосостояния. Конгресс ввёл мораторий на проведение исследований с привлечением эмбрионов за счёт федерального бюджета до тех пор, пока не будут созданы регулирующие нормы на основе рекомендаций Комиссии. Появившиеся впоследствии нормы полностью включали в себя рекомендации Комиссии. Но и в настоящее время Конгресс имеет право вводить дальнейшие ограничения на осуществление исследований с использованием эмбрионов человеческого происхождения. Хотя Комиссия по защите прав людей, используемых в качестве субъектов исследований не определила «индивидуальности» (уникальности как личности) эмбриона, она признала наличие генетического наследия и уязвимости эмбриона и подтвердила то, что с ним необходимо обращаться с уважением и достоинством вне зависимости от перспектив его выживания. Комиссия также подчеркнула легитимность и важность исследований с использованием эмбрионов для улучшения их здоровья как в настоящем, так и в будущем.

**Концепция минимального риска.** Риски для эмбриона при любой исследовательской процедуре не должны быть более чем минимальными (начиная от ультразвука и заканчивая изменениями в питании матери). Если риски превышают уровень, рассматриваемый в качестве минимального, то они должны быть оправданы пользой для здоровья матери или конкретного эмбриона.

Концепция *минимального риска при исследованиях на эмбрионах* скорее является оценочной, а не объективной; остаётся достаточно места для интерпретаций. Минимальный риск для взрослых – риск, встречающийся в повседневной жизни или при прохождении обычных физических или психологических обследований. Определение минимального риска для эмбриона может поставить КЭ в затруднительное положение. Основу для проведения оценки риск/польза с использованием эмбрионов должны составлять предварительные исследования с использованием животных.

**Рассмотрение КЭ.** Предполагаемое исследование должно иметь целью получение информации, которую иным образом получить невозможно. Если речь идёт об аборте, то исследователи не должны принимать никакого решения о нём, времени его проведения и метода. Никаких изменений, представляющих более чем минимальный риск для эмбриона и матери, не должно вноситься в процесс аборта в исследовательских целях. Никакие денежные или другие стимулы (например, бесплатный уход) не должны предлагаться женщине, чтобы она согласилась прервать беременность в исследовательских целях.

**Исследование эмбриона, находящегося в матке.** Исследование может иметь своим субъектом как беременную женщину (в этом случае эмбрион имеет косвенное отношение к исследованию) так и их обоих. Когда оно направлено и на беременную женщину, и на эмбрион, находящийся в матке, должны применяться этические нормы, относящиеся к обоим участникам.

КЭ может одобрить проведение исследования, имеющее своим субъектом эмбрион, находящийся в матке, в следующих случаях:

- цель исследования с минимизированным риском направлено на удовлетворение потребностей эмбриона в области охраны здоровья (например, новая техника внутривенного вливания при несовместимости резус-факторов);
- исследование подвергает эмбрион не более чем *минимальному риску* (например, небольшие изменения в питании матери или использование ультразвуковой ЭХО-графии);
- целью исследовательской деятельности является углубление и развитие важных биомедицинских знаний, достичь которые другими методами невозможно.



В настоящее время разрабатываются многочисленные виды диагностики и профилактики заболеваний на эмбриональном уровне. Первоначальные усилия в этой области неизбежно будут инновационными и экспериментальными. Когда предложения по подобным исследованиям поступают в Комитетом по Этике, риски должны оправдываться возможной пользой для эмбриона (например, повышением шансов на выживание или профилактикой тяжёлых заболеваний).

**Исследования эмбриона, находящегося вне материнского организма.** Эмбрион считается нежизнеспособным, если он не может самостоятельно развиваться до стадии самостоятельного поддержания жизни даже при поддержке имеющимися возможностями современной медицины. Исследования с привлечением нежизнеспособных эмбрионов, искусственно продлевающие их жизненные функции или ускоряющие их смерть, должны быть **ЗАПРЕЩЕНЫ**. Этические соображения призывают исследователей дать этому человеческому участнику достойно умереть, не вмешиваясь в процесс в исследовательских целях.

Если установлено, что эмбрион, находящийся вне материнского организма, является жизнеспособным (т.е., скорее всего, выживет и разовьётся до состояния самостоятельного поддержания жизни, хотя вначале его жизнеспособность поддерживается с использованием имеющихся средств терапии), его называют ребёнком. Начиная с этого момента КЭ должен руководствоваться в своей деятельности нормами и руководствами, относящимися к детям.

**Исследование с использованием мёртвых эмбрионов, эмбриональных тканей и плаценты.** Исследовательская деятельность с использованием мёртвых эмбрионов, эмбриональных материалов или клеток, тканей или органов, извлечённых из мертвого эмбриона, должна регулироваться государственными законами и нормами, которых в РФ пока нет, поэтому КЭ должен рекомендовать действовать в соответствии с общепринятыми взглядами относительно проявления уважения к мёртвым.

**Исследование по трансплантации эмбриональных тканей.** Исследования с привлечением эмбриональных тканей человеческого происхождения, полученных в результате искусственно вызванного аборта у людей, страдающих от таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, ювениальный диабет, эпилепсия, шизофрения, а также для использования их как косметических средств для омоложения, являются предметом серьёзных дебатов.

- 1) *Во-первых*, решение о прерывании беременности и процедуре аборта необходимо принимать независимо от подбора и использования эмбриональных тканей.
- 2) *Во-вторых*, время и метод аборта не должны зависеть от потенциального использования эмбриональных тканей для трансплантации или медицинского исследования.
- 3) *В-третьих*, платежи и другие формы вознаграждения и компенсации, связанные с приобретением эмбриональных тканей, должны быть **ЗАПРЕЩЕНЫ**, за исключением возмещения реальных расходов на получение, хранение, подготовку и транспортировку тканей.
- 4) *В-четвёртых*, использование эмбриональных тканей как косметических средств для омоложения должны быть **ЗАПРЕЩЕНЫ**.

**Информированное согласие.** Потенциальные реципиенты эмбриональных тканей и участники исследования должны быть полностью проинформированы относительно источника получения тканей. Обсуждение возможного использования эмбриональной ткани и получение согласия на него не должны предшествовать и тем более влиять на решение и согласие на аборт. Эмбриональные ткани, полученные в результате искусственно стимулированного аборта, не должны быть использованы в медицинских исследованиях, если заранее не было получено согласие беременной женщины. Её решение отдать остатки эмбриона достаточно для использования ткани при условии, что отец эмбриона не возражает (за исключением случаев инцеста или изнасилования). Согласие должно быть получено в

соответствии с действующим российским законодательством. *Направленное пожертвование эмбриональной ткани должно быть запрещено!* Беременной женщине запрещается указывать получателя трансплантата, полученного из эмбриональной ткани. Если это необходимо, то должна быть соблюдена анонимность донора и реципиента, чтобы донор не знал, кто получает ткань, и, в свою очередь, реципиент и группа по пересадке не должны знать донора.

Экспериментальная трансплантация с использованием эмбриональных тканей, полученных от члена семьи, друга или знакомого должна быть запрещена.

**Этическая проверка исследования.** Обычная процедура проверки должна применяться к исследованию с использованием для трансплантации тканей, полученных в результате искусственного стимулирования аборта.

**Определение того, когда оправдан переход к клиническим исследованиям.** К клиническим испытаниям на человеке следует переходить после того, как будут получены достаточные данные на основе опытов на животных. Предварительная информация должна быть представлена в КЭ. Необходимо заметить, что использование эмбриональных материалов в исследовательских целях – это развивающаяся область не только медицинской науки, но и законодательства.

**Исследования, проводимые перед абортom.** Существуют конфликтующие точки зрения о том, является ли исследование перед абортom приемлемым. Некоторые полагают, что подобное исследование эксплуатирует уже существующие сложные обстоятельства и оценивают саму ситуацию как морально неприемлемую. Другие считают, что возможность апробировать лекарства или процедуры на эмбрионе, мать которого уже приняла решение делать аборт, несёт мало риска для этого конкретного эмбриона, но при этом, возможно, спасёт многие другие эмбрионы от значительного риска. Например, некоторые лекарства при беременности, проникая через плаценту, вызывают появление дефектов у эмбриона, а испытания, проведённые на животных – даже приматах – не всегда являются надёжным индикатором того, что случится с человеческим организмом. Для точной оценки этого воздействия и для того, чтобы понять, проникают ли лекарства через плаценту экспериментальные препараты, должны тестироваться на женщинах. Высказывалось мнение, что такие испытания влекут за собой меньше риска для эмбриона, которому предстоит аборт, чем тому, который будет рождён в срок, поскольку врожденный дефект не успеет материализоваться до аборта. Однако в этой ситуации имеются две этические проблемы:

- 1) *во-первых*, женщина после приёма экспериментального лекарства может передумать делать аборт;
- 2) *во-вторых*, вне зависимости от жизненных перспектив, эмбрион является несознательным субъектом и не может дать своего согласия.

Однако нет разницы в моральном статусе эмбриона, которому предначертан аборт или доношенным эмбрионом. Поэтому эмбриону, которому предстоит аборт, приемлема только та исследовательская процедура, которая может быть применена к пока ещё не рожденному в срок эмбриону. Если КЭ определяет, что риск приемлем для эмбрионов, которые будут доношены, то приемлемо, в качестве субъектов исследований, использовать эмбрионы, которым предстоит аборт. Выбор только тех эмбрионов, которые будут рождены в срок, и тем, которым предстоит аборт, минимизирует риск для будущего ребёнка, а исследовательская процедура, проводимая одновременно с процессом аборта, наиболее полно удовлетворяет этим условиям (например, фетоскопическая процедура, начинающаяся после того, как назначены препараты, вызывающие аборт). Необходимо ограничивать риск тем, что может быть приемлемо для эмбриона, который будет рождён в срок. Этим защищается право матери изменить своё мнение относительно аборта.

**Согласие на проведение исследования с использованием эмбрионов.** При проведении любых исследований, в которых в качестве субъектов привлекаются эмбрионы человеческого происхождения, необходимо получение согласия от матери, представляющей интересы эмбриона. В качестве общего правила перед тем, как эмбрион может быть вовлечён в исследование, **ОБЯЗАТЕЛЬНО** получение согласия и от отца эмбриона.

Допускаются исключения из этого правила, когда:

- невозможно точно установить отцовство или местонахождение отца;
- отец отсутствует по уважительным причинам;
- беременность наступила в результате изнасилования или инцеста.

Согласие отца в случаях, когда он и его местоположение известны, необходимо получать по следующим причинам:

- в качестве родителя отец является вторым по значимости человеком после матери, который заинтересован в благополучии эмбриона;
- отец будет юридически отвечать за удовлетворение потребностей ребёнка в области здоровья, а поскольку при проведении исследования на эти потребности может быть оказано воздействие, у отца должно быть право голоса при определении, каким рискам эмбрион может быть подвергнут;
- привлечение эмбриона к исследованию в ситуации, когда у родителей нет единства мнений относительно исследования, может разрушить семью, что является дополнительным риском для эмбриона.

КЭ должен помочь исследователям в определении доступности отца, если:

- отцовство не определено (в таких случаях ни КЭ, ни исследователь не должны пытаться установить отцовство);
- местонахождение отца не может быть легко установлено;
- отец не признаёт того факта, что он является родителем эмбриона;
- отец отказывается нести какую-либо ответственность за беременность, не проявляет никакого интереса или отрицает свою ответственность за благополучие эмбриона (в этом случае для исследователя может быть достаточным получение заявления от матери; никакая последующая оценка фактов не требуется).

Исследователи должны документировать причины принятия решения о том, почему они полагают, что отец является «недоступным» и консультироваться с КЭ в случаях, когда получение согласия от отца является невозможным.

При любых экспериментах КЭ должен убедиться в том, что в представляемой родителям информации отчётливо проводится разграничение между процедурами выполняемыми в исследовательских целях, и процедурами, являющимися частью стандартного медицинского ухода. Риски матери, по возможности, должны отделяться от рисков эмбриона. Информация, раскрывающая размеры рисков, должна быть чётко представлена на доступном для непрофессионала языке.

В США в 1979 г. проводилось исследование, целью которого было оценить риск фетоскопии как метода пренатальной диагностики генетических нарушений. При исследовании полая трубка вставлялась в матку, для тестирования и изучения извлекался небольшой образец крови эмбриона. Участниками испытаний должны были быть женщины, принявшие решение сделать аборт. Поскольку риск этой процедуры был неопределённым, то нельзя было сказать, что он минимален; более того, никакой прямой медицинской пользы ни для женщин, ни для эмбрионов не предполагалось. Поэтому Департамент здравоохранения США не мог поддержать осуществление этого исследования, не получив разрешения и одобрения Национального этического консультативного совета. Доклад Совета по этому вопросу содержал вывод о том, что данное исследование этически приемлемо.

**Исследование с привлечением искусственно оплодотворенных женщин.** Одной из важных этических проблем являются «неиспользованные эмбрионы».

- КЭ должен убедиться в том, что исследователи чётко представляют, что произойдёт с эмбрионами, которые не участвуют в той конкретной процедуре, для которой они предназначены (т.е. они будут использованы в дальнейшей исследовательской работе, будут имплантированы в матку другой женщины, будут уничтожены или использованы в других целях).
- Исследователь должен убедиться в том, что участники исследования знают, на что идут и согласны с этим. Согласие должно быть выражено в письменной форме.
- Исследователи должны обсудить с участниками вопрос о принадлежности образцов эмбрионов и эмбриональных тканей, полученных, но неиспользованных в ходе исследования (например, образцы «принадлежат» лаборатории и родители не могут их забрать или они принадлежат биологическим матерям).

## Глава 2.

### Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста

**Введение.** К медицинским исследованиям могут привлекаться различные группы населения. Для того чтобы обеспечить защиту их прав и интересов при осуществлении планирования и последующего контроля за проведением клинических исследований, следует обращать особое внимание на соблюдение этических принципов. При этом необходимо учитывать особенности, характерные для каждой группы испытуемых. Для повышения уровня осведомлённости медицинской общественности и последующего обсуждения вниманию читателей представляется глава, в которой рассматриваются методологические и этические вопросы проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста.

**Юридические аспекты.** Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием женщин репродуктивного возраста необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос. В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований на женщинах репродуктивного возраста являются:

- *Хельсинская декларация* (2000 г.);
- *Конституция РФ*;
- *Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан* от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный Закон от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ «*О лекарственных средствах*» (с изменениями от 2 января 2000 г.; 30 декабря 2001 г.), ст. 40 ч.7 п.2;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «*Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ*» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.).

Так в **статье 40 ч.7** закона «**О лекарственных средствах**» сказано, что запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на женщинах:

- несовершеннолетних, не имеющих родителей;
- беременных, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных, когда необходимая информация может быть получена только при исследованиях лекарственных средств на беременных и когда полностью исключён риск нанесения вреда беременной и плоду;
- военнослужащих;
- отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также находящихся под стражей в следственных изоляторах.

**Этические аспекты.** Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем КЭ. Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью.

**Цели этической экспертизы.** Беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Таким образом, КЭ обязан:

- рассмотреть, на кого направлено исследование – на здоровье матери или плода;
- определить наличие рисков для матери, плода или будущего здоровья ребёнка.

Последующие действия и решения, принимаемые КЭ, зависят от ответов на эти вопросы.

**Включение женщин в исследования.** Клинические исследования должны проводиться с участием представителей обоих полов, в соответствии с их расовыми и этническими отличиями для того, чтобы полученные данные могли быть использованы для всех пациентов с данным заболеванием или расстройством. На сегодняшний день существует научное обоснование различий между вышеуказанными группами. Учёными ставится под вопрос давнее утверждение о том, что лишь гормональные циклы отличают женщин от мужчин в биологическом отношении. За последние 20 лет накоплены данные о половых различиях на разных уровнях: от клеточного до поведенческого. Клиническая картина многих заболеваний у пациентов-мужчин отличается от пациентов-женщин.

### **Пример 21**

*Инфаркт миокарда у мужчин развивается на 7-10 лет раньше, чем у женщин, а симптоматика случившегося инфаркта имеет свои особенности: мужчины предъявляют жалобы на внезапную и сильную боль в груди, а женщины страдают удушьем, усталостью и болью в груди. Представители обоих полов по-разному реагируют на некоторые лекарства. Известен случай, когда один из антигистаминных препаратов был снят с производства, так как обнаружилась его способность вызывать аритмию, причём преимущественно у женщин.*

Другой стороной рассматриваемой проблемы является гендерный подход. В отличие от термина «sex», используемого для определения биологических отличий, термин «gender» обычно используется для описания тех различий между полами, которые являются продуктом социального конструирования. Таким образом, мужчины и женщины отличаются, с одной стороны, своими социальными характеристиками, а с другой – биологическими.

Однако до 90-х годов двадцатого века включение женщин репродуктивного возраста в I и II фазы клинических исследований сильно ограничивалось. Связано это было со случившейся в 1958-1961 гг. катастрофой: около 10 тыс. женщин из 46 стран, принимавшие в первом триместре беременности препарат талидомид, родили детей с пороками развития конечностей.

В 1977 г. FDA издало директиву, запрещающую включение женщин репродуктивного возраста в ранние (I и II) фазы исследований. В Протоколах исследований критерии исключения формулировались следующим образом: «беременные женщины и небеременные женщины». К чему же привело введение столь масштабных ограничений?

- 1) *Во-первых*, были нарушены права больных женщин, поскольку они не могли своевременно получить терапию более эффективными препаратами уже на этапе клинических исследований (срок выхода нового препарата на рынок составляет 4-6 лет с момента проведения I фазы).
- 2) И, *во-вторых*, указанные ограничения привели к тому, что эффективность многих продающихся сейчас препаратов для женщин неизвестна, хотя они одинаково назначаются и мужчинам, и женщинам.

Поэтому в 1993 г. под давлением общественности и научного сообщества FDA приняло руководство «*Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*». В соответствии с этим документом в клинические исследования лекарственных средств даже ранних фаз необходимо включать женщин. Причём указанные требования распространяются и на исследования биологических продуктов и медицинских изделий. Большая ответственность за соблюдением действующих норм и правил проведения испытаний и оценке возможного риска возлагается на исследователей и особенно – Комитеты по Этике медицинских учреждений.

Для придания нового импульса усилиям по обеспечению включения женщин в биомедицинские исследования в других странах мира группой экспертов ВОЗ и ООН был подготовлен доклад «*Женщины и здоровье. Интеграция комплексного гендерного подхода в систему здравоохранения*» (Тунис, 1998 г.). Эксперты отмечают, что «...большинство исследований в сфере медицины продолжают исходить из неявного предположения, что женщины и мужчины психологически подобны во всех отношениях, а их биологические различия игнорируются... в результате и профилактические, и лечебные стратегии часто применяются к женщинам тогда, когда они были проверены только на мужчинах». Однако, как говорится в докладе, необходимо, чтобы включение женщин в исследования сопровождалось выполнением соответствующих гарантий, таких, как заполнение форм Информированного Согласия (ИС).

Таким образом, вопрос о включении женщин репродуктивного возраста в клинические испытания остаётся актуальным и на сегодняшний день. До сих пор обсуждается ответственность КЭ за контроль над включением в исследования пропорционального числа представителей обоих полов. КЭ должна рассматриваться возможность включения женщин в исследования только вместе с предоставлением данных о безопасности испытываемых препаратов и принимаемых исследователями мерах по охране здоровья женщин.

Обсуждая включение женщин в исследование, КЭ должен осознавать, что недостаточный объём выборки может привести к получению недостоверных результатов исследования. Оценивая соотношение пользы и возможного риска для здоровья женщины при проведении исследования необходимо не забывать об ответственности за здоровье будущего потомства. КЭ должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Женщины, включённые в исследование, должны известить исследователя о планируемой беременности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

В информированном согласии женщины репродуктивного возраста должны быть извещены о любом реально прогнозируемом проявлении токсичности, которая влияет на репродуктивную систему. Им также должна быть предоставлена любая релевантная (значимая) медицинская информация относительно использования контрацептивов во время участия в исследовании.

**Исследования, в которых беременные женщины являются субъектом исследования.** Исследования на беременных женщинах должны проводиться только в тех случаях, когда необходимые данные не могут быть получены на других категориях пациентов и когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален.

Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребёнка. КЭ должен определить возможность участия матери в исследовании в связи с возможным риском для здоровья её плода или ребёнка. В некоторых других случаях КЭ должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Более того, соответствующие участники должны известить исследователя о планируемой беременности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

У многих женщин во время беременности наступает обострение хронических заболеваний или появляются новые болезни. Существует значительное количество исследований, направленных на лечение возникающих во время беременности заболеваний (например, гипертония, диабет, пиелонефрит). Иногда, несмотря на проведение стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время *должны быть прекращены* все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, её согласия может быть достаточно для разрешения его применения – даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный.

**Исследование течения беременности, родов и послеродового периода.** Большое число исследований проводится с целью изучения нормального течения или выявления патологии, возникшей в период беременности, родов или послеродового периода, нормы и патологии процесса беременности, родов и кормления. Некоторые из них (например, изучающие физиологические механизмы течения беременности или развития родовой деятельности) не направлены непосредственно на здоровье матери или плода. Другие (например, изучение влияния уровня сахара в крови при диабете на последствия беременности) направлены на улучшение материнского здоровья и исследование здоровья будущего ребёнка.

Цели исследования и условия его проведения иногда представляют большую сложность для проведения этической экспертизы ввиду наличия «конфликта интересов» между участниками исследования (беременная женщина и плод) и между участниками исследования и их ближайшими родственниками. В этом случае необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- направлено ли исследование непосредственно на улучшение здоровья женщины;
- определена ли степень риска для плода;
- требуется ли согласие отца на проведение исследования.

Важным условием принятия КЭ решения о проведении исследования является оценка возможного риска для здоровья плода. Правильное определение минимального риска для здоровья плода накладывает большую ответственность на всех членов КЭ. Минимальный риск означает, что потенциальный риск для плода не больше, чем при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Если КЭ не может точно установить, что риск для плода минимален, то при определённых условиях возможно принятие решения о проведении исследования.

Если исследование соответствует стандартам минимального риска, КЭ выносит решение относительно его одобрения. Требуется согласия матери и отца на проведение данного исследования, за исключением тех случаев, когда:

- цель исследования – это помощь здоровью матери;
- личность отца не установлена или не подтверждена;
- беременность является результатом изнасилования.

**Исследования, в которых женщины в период лактации являются субъектом исследования.** Хотя нет специальных руководств, определяющих условия включения в исследования женщин в период лактации, КЭ должен обратить особое внимание на соблюдение мер безопасности по отношению к здоровью вскармливаемого ребёнка (собственного ребёнка матери, или того, кто получает её молоко). КЭ должен требовать, чтобы исследователи гарантировали взятие образцов грудного молока, следили за изменением диеты матери в период получения ею исследуемых лекарств и контролировали недопустимость изменения состава или белкового компонента молозива или молока для вскармливаемых младенцев.

**Исследования, направленные на развитие или оценку методов повышения фертильности или контрацепции.** В настоящее время нет детальных инструкций для этой категории исследований, но со стороны КЭ им необходимо уделить особое внимание. КЭ должен быть уверенным, что существует адекватное объяснение риска, пользы, обратимости побочных явлений и указаны возможные альтернативные методы вмешательства.

### Глава 3. Научные исследования с участием детей

**Введение.** Педиатры, чаще всего, вынуждены использовать в своей практике методы лечения, эффективность и безопасность которых оценивалась в клинических исследованиях с участием взрослых больных. В этой связи неизбежно встаёт вопрос: *«Достаточно ли доказать эффективность нового метода лечения или диагностики в исследованиях на взрослых, а затем применять его в педиатрии?»* Наиболее простым выходом кажется проведение аналогичных исследований с участием детей. *Однако, если результаты, полученные у взрослых, показывают однозначное преимущество лекарства (вмешательства) перед плацебо, есть ли основания повторять исследование на детях?* Очень малое в педиатрии количество крупных клинических исследований, видимо, можно отнести за счёт отрицательного решения вопроса в большинстве случаев.

Вместе с тем, иногда невозможно получить необходимую информацию на основании результатов исследований на старших возрастных группах и отсутствие научно-исследовательской работы в педиатрии подвергает больных детей ещё большему риску. И напротив, многие болезни взрослых начинаются в детском возрасте, поэтому изучение заболеваний маленьких детей и даже антенатальные исследования могут определить стратегию профилактики болезней (например, таких, как диабет или гипертония), что может иметь большое значение для здоровья общества в целом. Научная ценность получаемых в ходе клинических исследований результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника испытания. Таким образом, очевидно, что, прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения исследований именно на данной возрастной группе, а результаты могут иметь большое значение, в том числе и для взрослых пациентов. В данной главе мы не будем обсуждать научные и этические принципы, которые применимы как в педиатрии, так и для взрослых больных, а остановимся на особенностях исследований на детях.



**Научные проблемы.** Применение принципов доказательной медицины при планировании новых исследований и выработке рекомендаций для практической медицины показало необходимость критической переоценки уже имеющихся сведений. При таком подходе выяснилось, что количество исследований на детях, проведённых в соответствии с нормами GCP, оказалось небольшим. Во многих странах существует опыт проведения высококачественных исследований в детской онкологии (например, в Англии большинство детей с диагнозом «лейкемия» включают в исследовательские проекты). В перинатальной медицине есть хороший опыт использования многоцентровых рандомизированных исследований для решения важных научных проблем. По-видимому, имеет смысл более детально изучить накопленный опыт, чтобы избежать уже известных ошибок и найти наилучшие пути их преодоления.

**Методологические проблемы исследований, специфичные для детского возраста**

- *Меньший размер популяции.* Для большинства хронических заболеваний, которые встречаются как у детей, так и у взрослых (артриты, сахарный диабет), число больных значительно больше среди взрослых. Например, детские формы артрита встречаются довольно редко, что создаёт определённые трудности для получения статистически достоверных данных об эффективности лечения. Генетические нарушения, которые приводят к серьёзным заболеваниям или даже смерти ребёнка, встречаются ещё реже. Например, муковисцидоз встречается у одного на 2000 новорожденных.
- *Большая гетерогенность популяции.* При исследовании заболеваний, частота которых значительно выше, например, бронхиальная астма, возникают проблемы другого рода. Из-за того, что диагностика часто бывает субъективной, возникают сложности при определении критериев отбора пациентов для исследования. Гетерогенность проявлений болезни создаёт дополнительные проблемы. Так, при проведении рандомизированного контролируемого исследования эффективности физиотерапии при детском церебральном параличе пришлось бы учитывать различные требования при хорееатетозе, спастической и гипотонической формах заболевания.
- *Трудности в определении объективных конечных показателей,* так называемых «твёрдых конечных точек». Наиболее объективным клиническим исходом является смерть. Но, к счастью, для большинства детских болезней такой исход встречается редко, поэтому необходим очень большой размер выборки. В связи с этим часто используют суррогатные маркеры смерти. Например, такие как р24-антигенемия или количество CD4+ у ВИЧ-инфицированных. Способность большинства маркеров предсказывать смерть была определена только у взрослых, у детей же связь может оказаться совсем другой. К «мягким» суррогатным критериям относят улучшение, изменение биохимических показателей, частоту приступов и др. В настоящее время важным параметром считается определение качества жизни. Однако, обзор девяти опросников по качеству жизни, разработанных для детей, показал, что большинство из них недостаточно информативны, и только некоторые из них способны оценить происходящие перемены.
- *Многие заболевания детского возраста не имеют близких аналогов у взрослых.* Например, болезнь Кавасаки у новорожденных.
- *Воздействие различных вмешательств может быть совсем не похоже на то, что наблюдается у взрослых.* Фармакокинетика многих лекарственных препаратов меняется с возрастом, и их основные и нежелательные эффекты могут быть разными у детей и у взрослых. Например, фенобарбитал оказывает седативный эффект у взрослых, при этом у детей может вызывать возбуждение.
- *Дети вообще отличаются от взрослых.* Дети могут плохо переносить некоторые лекарства просто потому, что они неприятны на вкус или их трудно проглотить или способ применения слишком сложный (например, ингаляторы, применяемые при лечении астмы, были разработаны для взрослых и не подходят для детей).

**Юридические аспекты.** Кроме этических существуют юридические нормы, регулирующие порядок проведения клинических исследований в педиатрической практике.

В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований с участием детей являются следующие документы:

- *Хельсинкская Декларация* (2000 г.);
- *Конституция РФ*;
- *Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан* от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный Закон от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ «*О лекарственных средствах*»;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «*Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ*» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.);
- приказы и инструкции Министерства Здравоохранения РФ.

*Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан* определяют права несовершеннолетних при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований, следующим образом:

- в *п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних»* указано, что «...несовершеннолетние имеют право на получение необходимой информации о состоянии здоровья в доступной для них форме»;
- в этой же статье отмечено, что «...несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...».
- *В ст. 43 Основ законодательства РФ*, в части регламентации проведения биомедицинских исследований отмечено: «*Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и лекарственные средства могут использоваться для лечения лиц, не достигших возраста 15 лет, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей*».

**Статья 40.** Федерального закона «*О лекарственных средствах*» чётко разъясняет условия проведения клинических исследований на детях:

- *п.1.* Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным.
- *п.5.* Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних.
- *п.6.* При проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.
- *п.7.* Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей.

Международные нормы участия несовершеннолетних (как и других, особо уязвимых, групп населения) в клинических исследованиях изложены в *Хельсинкской Декларации*: «...Эти группы не могут быть включены в исследование, пока исследование не станет необходимостью в интересах здоровья именно данной популяции и не может быть проведено с участием полноправных по закону лиц».

**Роль КЭ.** При исследованиях на детях важнейшими целями работы КЭ являются:

- защита здоровья и прав детей при проведении исследований;
- оценка научной и клинической обоснованности исследования и важности предполагаемых результатов.

При рассмотрении Протоколов исследований, проводимых на детях, должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрии. *Как же определить, когда необходимо проводить исследование на детях?* Очевидно, исследователям и КЭ следует задаться следующими вопросами:

- 1) Обосновано ли клиническое исследование, важны ли предполагаемые результаты и будут ли получены ответы на поставленные вопросы?
- 2) Не являются ли достаточными результаты, полученные на взрослых пациентах?
- 3) Допустимы ли риск и нагрузки, которым будут подвергнуты участники исследования?
- 4) Не нарушаются ли права субъектов исследования при получении согласия?

Первый вопрос относится к клиническим исследованиям вообще; три других особенно важны при планировании исследования с участием детей.

**Набор участников исследования.** Клинические исследования на детях можно инициировать лишь в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на пациентах других возрастных групп. Исследования новых методов терапии должны проводиться только на тех группах пациентов, для которых эти методы разрабатываются. Набор пациентов при проведении исследования должен основываться на добровольном согласии пациента и/или его родителей или опекунов. Расходы по возмещению ущерба и другие расходы (проживание, переезд и т.д.) должны быть компенсированы. Тем не менее, запрещается убеждение родителей или ребёнка принять положительное решение об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных стимулов. При отсутствии существенных противопоказаний необходимо стараться осуществлять набор пациентов с учётом полной демографической картины общества. Не следует привлекать к клиническим исследованиям детей, находящихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также резко ограничить участие детей из социально-неблагополучных семей (родители – алкоголики, наркоманы, безработные, неоднократно судимые и т.д.).

Особая защита детей предполагает дополнительные ограничения по исследованиям с привлечением детей, находящихся на попечении государства или специализированного лечебного учреждения. КЭ может потребовать привлечения для каждого ребёнка, находящегося на попечении государства, адвоката в дополнение к любому частному лицу, действующему от имени ребёнка в качестве попечителя или приемного родителя.

КЭ должен уделять пристальное внимание при привлечении ВИЧ-инфицированных детей. Многие из этих детей – выходцы из социально-неблагополучных семей, многие находятся на попечении государства. КЭ должен уделять пристальное внимание группам таких детей, которым, с одной стороны, нужна особая защита, но с другой стороны, их нельзя лишать возможности участвовать в исследовании, которое потенциально может принести им пользу.

И, наконец, когда бы ни привлекались к исследованию дети из специализированных лечебных учреждений, необходимо следить за тем, чтобы они не участвовали в исследовании лишь в силу того, что они просто доступны для исследователя.

**Концепция информированного согласия ребёнка.** Пациенты должны участвовать в принятии решения соразмерно своему развитию и предоставлять своё согласие всегда, когда это допустимо. Родители и врачи не должны исключать детей и подростков из процесса принятия решения без уважительных на то причин. Доктрина информированного согласия напоминает нам об уважении прав личности на полную и точную информацию, позволяющую осуществить своё право принятия решения. Вместе с тем, многие разделяют мнение, что родители или опекуны вправе дать согласие за ребёнка.

Исходя из того, что большинство родителей преследует, прежде всего, интересы своих детей, такое согласие кажется вполне приемлемым. Однако, поскольку согласие содержит решение о предполагаемом вмешательстве, оно выражает нечто личное и принимающий решение основывается на собственных убеждениях и ценностях. Педиатр же несёт юридическую и этическую ответственность за своего пациента и должен оказать ему компетентную медицинскую помощь, основываясь на реальной необходимости для пациента, а не на том, что считает нужным кто-то ещё.

Конечно, конфликтные ситуации, касающиеся интересов несовершеннолетних и выражения воли их родителей или опекунов очень редки, ответственность педиатра перед пациентом остаётся независимой от желания родителей и их добровольного согласия или несогласия. Хотя врач должен стремиться получить разрешение родителей в большинстве ситуаций, он должен быть готовым добиться все же законного разрешения на вмешательство, если отказ родителей подвергает пациента несомненному и существенному риску. В *ст. 33 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан* указано: «*При отказе родителей или иных законных представителей лица, не достигшего возраста 15 лет, ... от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни указанных лиц, больничное учреждение имеет право обратиться в суд для защиты интересов этих лиц*». Правда, в российских условиях скорое выполнение этой нормы затруднено из-за процессуальных особенностей гражданского судопроизводства и длительности рассмотрения вопросов в суде.

Вопрос, касающийся самостоятельности принятого решения, по-видимому, наиболее сложный. Широкое обсуждение проблемы получения информированного согласия у детей направлено, прежде всего, на защиту прав ребёнка. *Нюрнбергский кодекс* 1947 г. гласит, что «...*согласие должно быть получено от самого участника исследования и что исследователи должны лично убедиться в том, что никакого необоснованного риска не существует*».

Современные руководства разработаны на основании *Хельсинкской Декларации* Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), впервые опубликованной в 1964 г. *Хельсинкская Декларация* гласит, что «...*согласие ребёнка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей*». При проведении клинических исследований, так же как и в ходе рутинного лечения, основополагающим принципом является максимально возможное вовлечение и активное участие ребёнка в процессе принятия решения.

Сложен и сам процесс получения информированного согласия родителей на включение ребёнка в исследовательскую программу. Проблема связана с тем, в какой степени предложенная информация, при этом ясно представленная, может быть понята. Ситуация в некоторых случаях осложняется также тем, что для принятия адекватного решения родителям обычно требуется некоторое время, которого может и не быть в распоряжении врача в случае острого заболевания. Необходимо заметить, что социально менее «активные» родители легче дают согласие.

При проведении рандомизированных контролируемых исследований необходимо, чтобы предполагаемая эффективность двух различных видов лечения была одинаковой. В таких сомнительных обстоятельствах родители сталкиваются с неоднозначностью современной медицинской практики. Получить согласие на рандомизацию может оказаться весьма сложной задачей.

Другая проблема заключена во взаимоотношениях лечащего педиатра и врача-исследователя. Так, по наблюдениям детского онколога-исследователя, предложение включить ребёнка в исследование часто встречает негативную реакцию со стороны лечащего врача и сопровождается комментарием вроде: «*Делайте, что считаете нужным, но я не хочу нести ответственность*». Кроме того, лечащему врачу бывает трудно убедить родителей и получить согласие, при этом объясняя им, что эффективность нового метода лечения ещё не доказана и, так как исследование является «слепым», он не может знать, какое точно лечение будет получать ребёнок. Однако если родители доверяют врачу, задача не кажется невыполнимой.

Существует альтернативный подход к процессу получения согласия, а именно, возложить всю ответственность за убеждение родителей в этичности исследования на врачей-исследователей и КЭ. Здесь следует провести различие между «согласием» как осознанным разрешением и «согласием», которое скорее является уступкой. Родители должны знать, что проведение клинических испытаний в данном лечебном учреждении не обязывает их давать своё согласие на участие – это может помочь им поверить в то, что исследовательский проект является результатом тщательной работы высококвалифицированных профессионалов и никак не противоречит интересам ребёнка. Этот подход обеспечивает родителям, получившим информацию о том, что проводится клиническое исследование, в которое может быть включен их ребёнок, самостоятельность выбора. Таким образом, уменьшается вероятность давления на родителей при принятии решения, а ответственность за утверждение о наличии лишь минимального риска возлагается на исследователей и КЭ.

Некоторые исследователи выступают против обязательного получения «информированного согласия», полагая, что участие в рандомизированном контролируемом исследовании можно рассматривать как вариант обычного лечения и достаточно получить «простое согласие» на проведение терапии. По их мнению, это даёт возможность больным в критическом состоянии получить доступ к новым методам лечения, которые, возможно, помогут не только им, но и другим пациентам в будущем.

Письменным согласием на участие в исследованиях детей, не достигших 15-летнего возраста, заручаются у родителей (усыновителей) или опекунов (попечителей) ребёнка, которым предоставляют:

- письменное информированное согласие;
- форму разрешения на участие ребёнка в исследовании, которая обсуждается с родителем/опекуном до рассмотрения данного вопроса с ребёнком;
- свободные от родительской опеки дети (статус и возрастной ценз определяется законодательством) могут самостоятельно подписывать форму информированного согласия.

Информация об исследовании должна быть передана ребёнку в форме, доступной его пониманию с учётом возрастных особенностей. Законодательством РФ не определён нижний предел возраста, с которого ребёнку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, но **ст. 57 Семейного Кодекса РФ** гласит: *«Ребёнок вправе выразить своё мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы, а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учёт мнения ребёнка, достигшего возраста 10 лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам...»*. Подписанное информированное согласие может быть получено от ребенка, достигшего соответствующего 10-летнего возраста (определяется законодательством или КЭ). Данное согласие означает, что ребёнок имеет право отказаться или прервать участие в исследовании в любой момент, что может быть отменено решением родителей, в случае, если отказ от участия в исследовании может нести угрозу здоровью ребёнка.

В некоторых случаях несовершеннолетние-подростки, имеют право самостоятельно принимать решения, если они относятся к следующим категориям:

- «независимые» несовершеннолетние (материально независимы и/или не живут дома; состоят в браке; беременные или сами являющиеся родителями; объявленные независимыми в судебном порядке);
- «зрелые» несовершеннолетние или нуждающиеся в лечении по поводу «взрослых» болезней (передающихся половым путём, лекарственной или алкогольной зависимости и т.п.).

В некоторых случаях требование о получении родительского согласия может быть не вполне уместным (например, при проведении исследований по жестокому обращению с детьми или по безнадзорным детям) могут быть серьёзные сомнения относительно того, насколько интересы родителей отвечают интересам ребёнка. В подобных случаях КЭ должен рекомендовать применение альтернативных процедур по защите прав и интересов участвующих детей, включая назначение опекунов (попечителей) по решению суда.

Традиционно представления об информированном согласии предполагают, что оно может быть применимо к лицам, достигшим определённого законом совершеннолетия, кроме тех случаев, когда пациент признаётся недееспособным.

Разумеется, что доктрина «информированного согласия» может иметь лишь ограниченное применение в педиатрии. Только пациенты с адекватной способностью принимать решения и законными полномочиями могут давать своё информированное согласие. В каком возрасте ребёнок способен принять адекватное решение? Большинство исследовавших этот вопрос склоняются к тому, что дети в возрасте от 14 лет способны к абстрактному мышлению и их жизненный опыт позволяет им осознанно подойти к оценке риска и пользы предстоящего вмешательства, поэтому родители или опекуны, если это возможно, должны с согласия ребёнка давать разрешение на проведение диагностических и лечебных мероприятий. КЭ должен определить, необходимо ли получить разрешение от обоих родителей и условия, при которых один из родителей может рассматриваться как «обоснованно недоступный».

Таким образом, хотя дети обычно не имеют юридической возможности давать информированное согласие, тем не менее, они могут соглашаться или не соглашаться участвовать в исследовании. Информированное согласие необходимо получать в том случае, когда, по оценке КЭ, дети могут его дать. КЭ должен принимать во внимание возраст, зрелость и психологическое состояние привлекаемых детей. Из уважения к детям, как развивающимся личностям, их необходимо спрашивать, хотят ли они участвовать в исследовании, особенно, если исследование:

- не предусматривает вмешательства, которое может принести прямую пользу ребёнку-испытуемому;
- ребёнок может понять и оценить, что означает быть добровольцем, приносящим пользу другим людям.

В процессе получения информированного согласия несовершеннолетнего пациента должны присутствовать следующие обязательные элементы:

- соответствующие развитию сведения для понимания природы его состояния;
- рассказ о том, чего он может ожидать от диагностического или лечебного вмешательства;
- оценка понимания ситуации пациентом и факторов, влияющих на его ответ (в том числе, не было ли оказано неподобающего давления для получения согласия на проведение диагностического или лечебного вмешательства);
- просьбу к пациенту выразить готовность принять предлагаемые меры. В связи с этим последним пунктом, необходимо отметить, что никто не должен выяснять взгляды больного без намерения принять их во внимание. В ситуации, когда процедура должна быть проведена, несмотря на возражения со стороны ребенка, ему необходимо сообщить об этом, не вводя в заблуждение о значении его точки зрения.

По мере взросления дети должны становиться основными партнерами врача в принятии решения, принимая ответственность от родителей. Получение согласия ребёнка – это интерактивный процесс, при котором стороны делятся информацией, оценивают её и принимают совместное решение. Это ни в коем случае не должно превратиться в ещё один бюрократический механизм в виде обязательной «формы согласия».

Возможны клинические ситуации, когда больной упорно отказывается от вмешательства. Чаще всего это бывает в случае клинического исследования (особенно, когда не ожидается прямого преимущества для пациента). Нежелание и несогласие больного должно быть тщательно взвешено, особенно когда планируемое вмешательство не является необходимым для больного и может быть отложено без ощутимого риска. Врач должен уважать желание больного прекратить или временно отказаться от участия в исследовании, чтобы иметь возможность лучше понять положение вещей или справиться со своими опасениями. Давление и принуждение к диагностике и лечению является не допустимым так, как это противоречит **Конституции РФ** в части свобод и прав человека.

Когда исследование предоставляет возможность ребёнку получить прямую пользу, важную для его здоровья и благосостояния, что возможно только в процессе проведения исследования, КЭ может принять решение о том, что получение согласия ребёнка необязательно. Более того, при таких обстоятельствах, даже если ребёнок будет проявлять своё несогласие, с которым обычно необходимо считаться, оно может быть проигнорировано в случае положительного решения родителей при одобрении КЭ (но с 15 лет мнение ребёнка является определяющим!). При проведении исследования с применением экспериментального лечения смертельно опасных заболеваний, КЭ должен осторожно относиться к воле родителей использовать все имеющиеся методы, тем более, когда вероятность успеха минимальна, а причинения страданий – велика.

Если ребёнок не захочет подвергаться подобного рода экспериментальному лечению, то, возможно, придётся сделать тяжелый выбор, и, если ребёнок является зрелым подростком, а смерть неизбежна, воля ребёнка требует уважения.

Ниже представлен вариант краткой формы информированного согласия для младших детей (примерно от 6 лет).

*Пример 22*

#### **Краткая форма информированного согласия для детей**

##### *Дорогой друг!*

Тебе предлагается принять участие в научном исследовании.

(Кратко описать смысл \_\_\_\_\_)

Такое же исследование уже проводилось на взрослых людях, но молодой растущий организм значительно отличается от взрослого. Исследование даст врачам больше знаний о твоей болезни и её лечении и поможет другим детям с таким же заболеванием.

Участие в исследовании – дело непростое. Тебе придётся чаще встречаться с врачом, проходить дополнительные обследования, сдавать анализы.

(Подробно описать! \_\_\_\_\_)

Врачи, с которыми ты будешь встречаться, постараются стать твоими друзьями и не портить тебе настроение. Вместе вы будете делать очень важное и нужное дело, в котором ровно половина ответственности будет лежать на тебе. Однако и половина заслуги тоже твоя.

Тебе необходимо знать, что никто не может заставить тебя участвовать в исследовании без твоего обдуманного согласия. А если ты не согласишься, никто не имеет права упрекать тебя в этом. Мы обещаем, что без твоего согласия никто, кроме родителей и врача, не узнает о твоей болезни и лечении. В любое время ты можешь отказаться продолжать участие в исследовании, и если это серьёзно не будет угрожать твоему здоровью, мы не будем мешать тебе принимать самостоятельные решения.

Твой врач ответит на любые вопросы, которые тебя интересуют.

**Оценка соотношения риска и пользы.** При оценке возможной пользы от исследовательского вмешательства КЭ должен рассмотреть возможные различия в состоянии здоровья потенциальных субъектов. Например, потенциальный субъект может являться нормальным, здоровым ребёнком или ребёнком, который страдает заболеванием, которое будет иметь тяжелые последствия (например, ВИЧ-инфекция или интоксикация свинцом). Таким образом, КЭ должен принимать во внимание текущее состояние здоровья ребёнка и оценивать перспективу ухудшения этого состояния без исследовательского вмешательства.

Степень риска, которая допустима в исследованиях на детях, пока остаётся спорным вопросом.

**Категории исследований по соотношению риск/польза.** Существуют четыре категории исследований с привлечением детей, отличающиеся в зависимости от уровня риска и пользы.

- 1) Исследование с риском не более чем минимальным.
- 2) Исследование с более чем минимальным риском, но с перспективой прямой пользы для испытуемого. Исследование, относящееся к этой категории, одобряется в следующих случаях:
  - риск оправдывается ожидаемой пользой для субъекта;
  - соотношение риск/польза, по меньшей мере, является столь же благоприятным, как и при любом другом возможном подходе.
- 3) Исследование с риском более чем минимальным, без перспективы прямой пользы для испытуемых, но направленное на обобщение знаний о данной патологии. Исследования, относящиеся к этой категории, одобряются в следующих случаях:
  - риск лишь слегка превышает минимальный риск, т.е. вполне сопоставим с тем реальным или ожидающимся риском, с которым испытуемые сталкиваются при обычном лечении, обращении к стоматологу, в психологическом, социальном или экономическом окружении;
  - исследование, скорее всего, даст возможность обобщения и углубления знаний в области исследуемой патологии, что будет иметь большое значение для испытуемых и других пациентов в будущем.
- 4) Исследование, на проведение которого в ином случае получить согласие невозможно, но которое даёт шанс понять, предупредить, или смягчить серьёзную проблему, отрицательно воздействующую на здоровье или благосостояние детей. Исследование может быть одобрено при условии, что КЭ, после консультаций с экспертным советом, состоящим из опытных педиатров, примет решение, что исследование даёт возможность углубить понимание, разработать меры по предотвращению или смягчению серьёзной проблемы, отрицательно воздействующей на здоровье и благополучие детей. КЭ должен также прийти к выводу о том, что исследование будет осуществляться в соответствии с правильными этическими принципами.

**I фаза испытания лекарственных средств.** Вопрос о I фазе испытаний лекарства заслуживает особого рассмотрения. Обычный подход к проведению исследований лекарственных средств заключается в том, что вначале исследования осуществляются на животных, затем на взрослых, детях старшего и только потом на детях младшего возраста. Однако в некоторых случаях невозможно получить необходимую информацию на основе исследований на старших возрастных группах. Более того, при некоторых заболеваниях, характерных только для детей, может потребоваться проведение исследований с привлечением детей с самого начала без получения информации по старшим возрастным группам. Например, у взрослых не существует аналогичных состояний, характеризующих состояние ВИЧ-инфицированных новорожденных. При аденомиосаркоме, нейробластоме и других формах опухолей младенцы не доживают до старшего возраста. В таких случаях



одновременные исследования в старших группах и у детей могут быть оправданными. Например, некоторые исследования I фазы с привлечением детей могут основываться лишь на информации по фармакологической безопасности и токсичности, но без получения окончательных данных, базирующихся на испытаниях с привлечением взрослых и детей старшего возраста.

Если КЭ одобряет проведение I фазы испытаний лекарства на детях, то в информированном согласии должны быть указаны данные о том, что известно относительно вероятности и степени возможной пользы и риска, которую может принести новый метод лечения. Прежде всего, необходимо рассмотреть возможную степень риска:

- в исследованиях, проводимых в перинатальном периоде, не должна увеличиваться вероятность преждевременных родов или рождения ребёнка с низкой массой тела;
- объём образцов крови должен быть минимальным, чтобы не вызвать у ребёнка развитие анемии (у ребёнка массой 600 г всего 50 мл крови);
- процедура забора крови лучше переносится младенцами или детьми старшего возраста, которым можно объяснить её необходимость, а для детей младшего возраста она наиболее травматична;
- увеличение числа манипуляций, проводимых с ребёнком, особенно новорожденным, повышает вероятность инфекционных осложнений;
- попросив ребёнка принять участие в исследовании по оценке предрасположенности здоровых детей к тем или иным заболеваниям в будущем (например, «практически» здоровые дети, родившиеся с низкой массой, или здоровые дети, родители которых страдают сахарным диабетом), можно посеять у него опасения, которых раньше не возникало.

В противоположность риску исследования существует результат, полезный как для его участников, так и для других детей, которым в будущем помогут полученные данные.

Если гипотеза, на которой базируется исследование, хорошо обоснована, то, по крайней мере, у половины пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании может быть получен хороший эффект, в то время как в группе контроля не будет ухудшения (как если исследование не проводилось бы вовсе).

Существуют и другие, менее очевидные, преимущества участия детей в научном проекте. Например, в онкологии показано, что в условиях клинического исследования улучшения выживаемости положительный эффект часто достигается не только в исследуемой группе, но и в группе контроля.

Нетерапевтические исследования также необходимы, хотя это больше связано с улучшением понимания патогенеза заболеваний. Центральным вопросом для рассмотрения КЭ является определение того, что представляет собой «минимальный риск». Процедуры, которые обычно представляют собой не более чем минимальный риск для детей, это анализ мочи, получение небольших объемов крови для анализа, ЭЭГ, тест на аллергию при помощи царапины, небольшие изменения в питании или ежедневных занятиях и/или проведение стандартных психологических или учебных тестов. Однако оценка возможности и амплитуды риска может колебаться в случае больных детей и значительно отличаться при некоторых заболеваниях и состояниях.

### **Пример 23**

*Получение небольшого объёма крови у ребёнка, страдающего гемофилией, может представлять собой более чем минимальный риск для ребёнка.*

С другой стороны, можно полагать, что дети с хроническими заболеваниями уже привыкли к различного рода вмешательствам, и при их вовлечении в аналогичные исследовательские процедуры они подвергаются меньшему риску, чем дети, у которых не было такого опыта. Несмотря на это, КЭ должен оценить, насколько исследовательские

процедуры будут нагрузкой для ребёнка вне зависимости от того, привык он к предполагаемым процедурам или нет.

Бывает сложно определить процедуры, превышающие минимальный риск, но при разборе конкретных случаев в этом нет ничего сложного. Более рискованные процедуры могут включать биопсию внутренних органов, пункцию спинного мозга или применение лекарств, безопасность которых у детей ещё не определена.

**Минимизация риска.** Для минимизации риска необходимо:

- проанализировать и использовать все доклинические данные и данные по клинической безопасности исследуемых методов на примере взрослых пациентов, для планирования исследования на детях;
- организовать исследования с учётом рациональной минимизации количества участников и исследовательских процедур;
- провести исследования в специализированных педиатрических центрах, имеющих опыт клинических исследований с участием детей.

**Снижение риска развития негативных эмоций у детей, принимающих участие в клинических исследованиях.** Для снижения риска развития негативных эмоций необходимо:

- составить Протоколы исследования, принимающие во внимание потребности и особенности детского возраста;
- организовать клинические исследовательские центры, предусматривающие наличие медицинского персонала, компетентного в медицинских и психосоциальных вопросах при лечении детей;
- обеспечить наличие уютной, приближенной к домашней, обстановки в помещениях, обставленных игровым оборудованием, с учётом возрастных особенностей;
- разработать особое пищевое меню;
- уменьшить состояние дискомфорта, вызванное исследовательскими процедурами, за счёт опытного персонала, местной анестезии при введении внутривенного катетера, использования постоянных катетеров, вместо регулярных венопункций, рациональной минимизации количества инвазивных процедур;
- предпочтительное использование высокоинформативных неинвазивных методов диагностики.

**Рассмотрение Комитетом по Этике.** Клиническое исследование на детях может рассматриваться КЭ как этически приемлемое если:

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых пациентах;
- исследование рационально спланировано с учётом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях;
- исследование базируется на основании результатов исследований на лабораторных животных и взрослых пациентах, углублённом знании истории проблемы таким образом, что ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур при данной патологии;
- исследователь обладает достаточной информацией о «предсказуемости» любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

**Заключение.** Учитывая описанные выше проблемы, закономерным представляется вопрос: «Почему в таких областях педиатрии, как онкология и неонатология, традиционно проводятся качественные клинические исследования?» И если дистресс-синдром новорожденных представляет собой довольно частое и сравнительно однородное состояние у недоношенных младенцев, то онкологические заболевания в детском возрасте встречаются сравнительно редко. Частота развития острого лимфобластного лейкоза у детей не превышает таковую для муковисцидоза, а прогресс в лечении лейкемии за последние тридцать лет связан, прежде всего, именно с применением результатов многоцентровых исследований.

Таким образом, тем, кто занимается лечением детей, необходимо постоянно совершенствовать это лечение и один из путей достижения цели проходит через проведение клинических исследований. Для того, чтобы исследования были успешными, а также для решения проблем, о которых было сказано выше, все – и педиатры, и родители, и дети, – должны осознать их исключительную важность.

## Глава 4.

### Исследования на здоровых добровольцах, студентах и служащих

При привлечении к исследованию студентов, служащих и обычных добровольцев необходимо обратить внимание на некоторые аспекты, с которыми КЭ должны быть хорошо знакомы.

**Здоровые добровольцы.** Прежде всего, в основе привлечения к исследованиям здоровых добровольцев должны лежать принципы пользы и уважения к личности. *Хельсинкская Декларация* гласит: «Исследование должно приносить пользу и минимизировать возможный вред. Если добровольцы не получают никакой пользы от участия в исследовании, то возможные риски должны быть минимальными».

Требование о максимальном снижении возможных рисков при проведении исследований является обычным при проведении любых исследований с привлечением людей в качестве испытуемых. Альтруистическая мотивация здоровых добровольцев при их согласии на участие в исследовании (это может быть, например, желание сделать свой вклад в углубление научных знаний на пользу общества) с этической точки зрения делает вопрос о рисках очень деликатным.

Принцип **уважения к личности** означает, что участники исследования должны иметь возможность действовать независимо и реализовывать своё право самостоятельно принимать решение. Этот принцип реализуется через процесс получения информированного согласия, во время которого участники получают всю необходимую информацию, касающуюся исследования, возможных рисков и пользы, причём, информация предоставляется на простом и доступном языке, при этом необходимо убедиться в том, что информация понята и воспринята. Более того, решение об участии должно быть **добровольным**; процесс получения согласия должен быть свободен от принуждения или неоправданного давления. При исследовании с привлечением здоровых добровольцев и риском, **более минимального**, КЭ должен убедиться в том, что любые денежные выплаты участникам не являются неоправданно высокими, чтобы стимулировать участников. Этот вопрос может быть самым трудным для КЭ. Поскольку участники, добровольно участвующие в исследованиях, как правило, получают компенсацию за потраченное время и доставленный дискомфорт. КЭ должен тщательно проверять график платежей, чтобы убедиться в том, что компенсации соответствуют потраченному времени, дискомфорту и имевшемуся риску. Исследовательская процедура влечёт за собой серьёзный дискомфорт и/или реальную, хотя и маловероятную возможность травмы (например, при введении катетера в вену или сердце), и можно предположить, что мотивация добровольного участия в исследовании носит экономический характер. КЭ должен внимательно отслеживать, какие группы населения привлекаются к исследованиям, не состоят ли они из категорий, легко подверженных принуждению или влиянию, в особенности это касается неимущих и лиц с низким уровнем образования.

В I фазе испытаний лекарств часто привлекают здоровых добровольцев. Это объясняется тем, что при привлечении здоровых добровольцев к испытаниям, бывает легче проанализировать воздействие на них именно испытываемых препаратов, поскольку количество факторов, искажающих результаты минимально. И хотя во время I-ой фазы испытаний экспериментальные лекарства и медицинские приборы впервые используются на людях, предварительные испытания на животных дают исследователю возможность оценить, насколько безопасно использование препарата на людях. Вероятность риска, включая имеющуюся информацию по испытаниям на животных, должна быть тщательно изучена КЭ.

Здоровые добровольцы среди студентов и служащих должны набираться при помощи объявлений общего характера или рекламы, а не путём индивидуального ходатайства. При личном ходатайстве возрастает вероятность того, что решение об участии в исследовании связано с имеющимися отношениями между исследователем и потенциальным испытуемым, либо с недопустимыми методами воздействия, которые использует исследователь для убеждения потенциальных субъектов. Тем самым снижается степень добровольности при получении согласия на участие в исследовании.

Исследователи и КЭ должны обязательно рассмотреть свои возможные действия в том случае, если обычный доброволец заболит или получит травму во время проведения исследования. Как и в любом другом исследовании с привлечением в качестве субъектов исследования людей, такие вопросы должны быть чётко прописаны в документе, касающемся получения информированного согласия, и проверены вместе с потенциальным участником исследования, а ему должна быть сообщена следующая информация:

- будет ли оказана какая-либо медицинская помощь в случае получения травмы или заболевания (какая);
- кому необходимо сообщить о получении травмы или заболевания, связанных с исследованием;
- возможность в любой момент отказаться от участия в исследовании, без каких либо неприятных последствий для себя;
- также, в необходимых случаях, субъект исследования должен быть проинформирован о том, будет ли он выведен из исследования, в случае получения травмы или заболевания, придётся ли ему платить за лечение травм и заболеваний, связанных с участием в исследовании. При заболевании ранее здорового добровольца, в особенности во время исследований лекарств, должно быть гарантировано выявление причин независимым врачом.

**Студенты.** Учебные заведения – это, собственно, готовая совокупность участников исследований – студентов. Многими КЭ не раз обсуждался вопрос: «*Можно ли привлекать студентов к исследованиям и, если да, то каким образом?*» При этом, рассматривалось, можно ли разрешать студентам, особенно медикам, участвовать в биомедицинских исследованиях (и нужны ли особые формы защиты, чтобы ограничить их участие), и можно ли засчитывать участие в исследовании, как часть учебного процесса, в форме зачёта. Последнее часто используется на психологических факультетах.

Проблема участия студентов в исследовании, осуществляемом в учебном заведении, заключается в том, что их согласие на участие может иметь не совсем свободный характер. Студенты могут принимать участие в исследовании в качестве добровольцев, полагая, что вследствие этого они будут на хорошем счету на своём факультете (например, участие в исследовании приведёт к получению лучших баллов, рекомендаций, последующему получению работы и т.д.), или что отказ от участия может негативно сказаться на их отношениях с исследователями или факультетом в целом (например, что они будут казаться «не желающими сотрудничать» или не являющимися частью научного сообщества). Однако общий запрет на участие студентов в исследованиях может оказаться сверхжёстким. Альтернативный метод защиты от принуждения – это требование к исследователям набирать студентов при помощи рекламы общего характера (например, это могут быть объявления в

местной газете, объявления на стенде кафедры и др.), а не индивидуального набора студентов. Как и при проведении любого исследования с привлечением потенциально уязвимых участников исследования КЭ должен обращать особое внимание на выявление возможного принуждения или неоправданного давления и разрабатывать методы, при помощи которых эта возможность может быть уменьшена или устранена.

Другой важный вопрос при привлечении студентов к исследованию – это вопрос конфиденциальности. Любое исследование, предусматривающее сбор информации деликатного характера, например о психическом здоровье, половой жизни, употреблении наркотиков или алкоголя, представляет риск для субъектов, о котором они должны быть проинформированы и от которого должны быть защищены в максимально возможной степени. В учебном заведении все находятся на виду друг у друга, и это усиливает описанную выше проблему. Если ожидается участие студентов в исследовании, КЭ должен рассмотреть возможность включения в свой состав студента или проведения при необходимости консультаций со студентами.

**Служащие.** Вопросы, касающиеся привлечения гражданских служащих в качестве субъектов исследования, по сути, те же, что и при привлечении студентов: принуждение, неоправданное влияние, и конфиденциальность. Точно так же, как студенты-медики воспринимаются исследователями в качестве идеальных участников исследований в области биомедицины, так и служащие компаний, производящих лекарства, воспринимаются исследователями в качестве идеально подходящих для исследований субъектов, поскольку они понимают Протокол и важность проведения исследования в соответствии с Протоколом. Точно так же, как при привлечении студентов возникают вопросы относительно свободы выбора (поскольку решение студентов может отразиться на получаемых ими оценках или других важных факторах). Так и в случае с осуществлением исследовательских программ с привлечением служащих, возникает вопрос о том, насколько принятое решение может отразиться на оценке трудовой деятельности и продвижении по службе. Также может быть сложно, сохранить конфиденциальность личной или медицинской информации в том случае, если участниками исследования являются служащие, а исследователем - работодателем.

## Глава 5.

### Исследования на людях, находящихся в критическом состоянии, и на смертельно больных пациентах

**Введение.** Исследование с участием субъектов, требующих неотложного лечения или проходящих курс интенсивной терапии, отличается от проведения обычного клинического исследования. Как правило, в таких случаях возникают проблемы связанные с получением информированного согласия. Они могут быть обусловлены состоянием сознания пациента или отсутствием времени и возможности связаться с его законным представителем.

Этические нормы допускают освобождение от получения информированного согласия лишь в том случае, если исследование влечёт за собой не более чем минимальный риск, а также в случае, если жизни пациента угрожает опасность, а альтернативного метода лечения – апробированного или общепризнанного, которое могло бы с равной или большей степенью вероятности спасти жизнь субъекта, не существует.

**Юридические проблемы.** Кроме соблюдения этических норм, при проведении клинических исследований с участием пациентов, находящихся в критическом состоянии, и смертельно больных необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос.

В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований являются:

- *Хельсинкская Декларация;*
- *Конституция РФ, ст. 21;*
- *Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан* от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «*Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ*» (утверждено МЗ РФ 29 декабря 1998 г.);
- приказы и инструкции Минздрава РФ.

**Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан** определяют права граждан при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований, следующим образом.

*Статья 32. Согласие на медицинское вмешательство.* *Согласие на медицинское вмешательство в отношении лиц, не достигших возраста 15 лет, и граждан, признанных в установленном законом порядке недееспособными, дают их законные представители после сообщения им сведений, предусмотренных частью первой статьи 31 настоящих Основ. При отсутствии законных представителей решение о медицинском вмешательстве принимает консилиум, а при невозможности собрать консилиум – непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением должностных лиц лечебно-профилактического учреждения и законных представителей.*

*Статья 33. Отказ от медицинского вмешательства.* *Гражданин или его законный представитель имеет право отказаться от медицинского вмешательства или потребовать его прекращения, за исключением случаев, предусмотренных статьей 34 настоящих Основ.*

*При отказе от медицинского вмешательства гражданину или его законному представителю в доступной для него форме должны быть разъяснены возможные последствия. Отказ от медицинского вмешательства с указанием возможных последствий оформляется записью в медицинской документации и подписывается гражданином либо его законным представителем, а также медицинским работником.*

*При отказе родителей или иных законных представителей лица, не достигшего возраста 15 лет, либо законных представителей лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни указанных лиц, больничное учреждение имеет право обратиться в суд для защиты интересов этих лиц.*

Необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является информированное добровольное согласие гражданина. В случаях, когда состояние гражданина не позволяет ему выразить свою волю, а медицинское вмешательство неотложно, вопрос о его проведении в интересах гражданина решает консилиум, а при невозможности собрать консилиум – непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением должностных лиц лечебно-профилактического учреждения. Так как участие тяжело- или смертельно больных в клинических исследованиях законодательно не отражено, то пользуясь аналогией законодательных актов, можно применить данную статью закона.

**Рассмотрение Комитетом по Этике.** При проведении исследований по оказанию медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях соотношение риск/польза может быть высоким или незначительным.

С одной стороны, если исходом заболевания может стать инвалидность или смерть, новые терапевтические средства могут дать шанс на спасение жизни или предотвратить наступление серьезных и нежелательных последствий. В других ситуациях потенциальная польза и риск могут быть практически одинаковыми. Некоторые лекарства, назначаемые с целью спасения

жизни пациентов, могут и ухудшить их состояние, например применение тромболитиков при тромбозе сосудов головного мозга. Проведённые многоцентровые исследования в этой области пока ещё не дали однозначных ответов.

При рассмотрении документов исследования КЭ должен убедиться в том, что уверенность в ожидающейся пользе оправдана, риски минимизированы и разумны, а испытуемые или их официально утверждённые представители обеспечены достаточной и адекватной информацией.

КЭ и исследователи должны обратить внимание на различие, существующее между «ближайшими родственниками» и «законным представителем». И хотя «согласие» со стороны ближайших родственников часто бывает достаточным для врача, лечащего недееспособного или находящегося в коме пациента, члены семьи не имеют чётко прописанного юридического права давать такое согласие.

Этические нормы не одобряют проведение исследований, представляющих более чем минимальный риск, без получения информированного согласия со стороны субъекта исследования за исключением тех случаев, когда возможно получение разрешения со стороны его законного представителя.

При этом КЭ может дать разрешение на освобождение от получения информированного согласия, если риск для пациентов не более чем минимален и подобное освобождение не окажет отрицательного воздействия на права участника исследования.

Более того, часто бывает сложно связаться с членами семьи, для того чтобы вовремя принять решение, необходимое при оказании экстренной помощи. В таких ситуациях этические нормы допускают временное освобождение исследователя от получения информированного согласия, если исследователь и врач, не вовлечённые в данный проект, подтверждают в письменном виде, что:

- пациенту угрожает смертельная опасность и необходимо применение экспериментального лекарства;
- невозможно получить информированное согласие от пациента, так как он не способен к общению, или невозможно получить юридически действенное согласие;
- нет достаточного времени для получения согласия со стороны официального представителя пациента;
- не существует альтернативного метода – апробированного или общепризнанного – лечения, которое могло бы с равной или большей степенью вероятности спасти жизнь субъекта.

Однако документы, касающиеся таких обстоятельств, должны быть своевременно представлены в КЭ.

В случае если КЭ не одобрил освобождения от получения информированного согласия (например, если исследование предполагает риск, превышающий минимальный), то пациент не должен быть включен в исследование и ему должно предоставляться стандартное лечение. В тех случаях, когда необходимость экстренного медицинского вмешательства предсказуема (например, исследование должно проводиться после обширного оперативного вмешательства), информированное согласие может быть получено заранее.

Хотя этические нормы не ограничивают полномочия врача по оказанию экстренной медицинской помощи, они не разрешают проведение исследовательской деятельности, начинающейся с экстренной медицинской помощи, без предварительного рассмотрения одобрения КЭ. Такая экстренная помощь не может рассматриваться в качестве исследования, а результаты не могут быть включены в отчёт по исследовательской деятельности.

Проведение исследований и лечение смертельных заболеваний требует привлечения особой группы испытуемых – смертельно больных пациентов. Это особенно важно, когда отсутствуют альтернативные группы населения, которые можно было бы привлечь к исследованию, или когда их привлечение не является этически оправданным. Существуют

два важных момента, касающихся проведения исследований с привлечением смертельно больных:

- как правило, они более подвержены неоправданному стимулированию из-за психологических и эмоциональных особенностей, являющихся следствием заболевания;
- исследование может повлечь за собой риск, превышающий минимальный.

Такие пациенты могут ошибочно полагать, что участие в исследовании является необходимым для получения специализированного медицинского ухода или что лучше получать какое-либо лечение, чем не иметь его вовсе. Некоторые смертельно больные могут расценивать участие в исследовании как способ (возможность) принести пользу другим людям. Следовательно, смертельно больные люди должны быть защищены от стремления участвовать в исследовании на основе ложных надежд, однако КЭ не должен препятствовать им в принятии решения об участии в исследовании.

Необходимо разделять риски, которые могут быть оправданы с точки зрения ожидающейся пользы для субъектов исследования, и риски, связанные с выполнением процедур сугубо исследовательского характера. В настоящее время актуальным остаётся вопрос участия смертельно больных в I фазе испытаний лекарств, так как эти лекарства могут представлять опасность (например, новая форма химиотерапии при раке). Несмотря на цель исследователей – принести пользу участнику, реальное состояние субъекта может ухудшиться, может не произойти никаких улучшений с точки зрения качества жизни, а жизнь будет продлена лишь ненадолго. При этом особенно важно чётко проинформировать потенциальных участников исследования о сущности и вероятности рисков и пользы, связанных с осуществлением подобного рода исследования. Задача исследователя и КЭ состоит в том, чтобы чётко описать возможную пользу от участия в исследовании, не давая оснований для ложных надежд.

Эпидемия ВИЧ подняла на новый уровень проблему привлечения к исследованиям лиц со смертельными заболеваниями. Одно за другим стали появляться заявления отдельных лиц и групп поддержки о том, что смертельно больным людям необходимо предоставить возможность самостоятельно оценивать риски и пользу от участия в исследованиях лекарств даже в тех случаях, когда имеется сравнительно мало информации о безопасности или эффективности.

Многие безнадежно больные люди готовы принимать исследовательские лекарства, которые невозможно получить иначе как через контролируемые клинические испытания, так как лекарства находятся на самых ранних стадиях разработки или они не «по карману» больному.

Хотя эпидемия ВИЧ породила спрос на расширенный доступ к исследовательским лекарствам, эта тема вовсе не нова.

### **Пример 23**

*Так, в 70-х гг. прошлого века в США группы врачей, в основном из академических центров, имели доступ к исследовательским лекарствам на стадии их активной разработки в ходе контролируемых клинических испытаний. Это позволяло им обеспечивать пациентов исследовательскими лекарствами в тех случаях, когда не было альтернативного лечения. Аналогичный механизм был разработан для обеспечения исследовательскими лекарствами лиц с онкологическими заболеваниями. В США Департамент здравоохранения, FDA и Национальный онкологический институт разработали специальную группу лекарств под названием «Группа С». Лекарства из группы С могли предоставляться онкологическим больным вне рамок протоколов контролируемых клинических испытаний лекарств и до их утверждения. В 1987 г. FDA инициировал создание новых норм по регулированию лечения с применением новых исследовательских лекарств, а в 1992 г. создал механизм «параллельной регистрации». Подпадающие под действие этих норм пациенты могли получить доступ к новым исследовательским лекарствам, предназначенным для лечения серьёзных или угрожающих жизни заболеваний. Протоколы параллельной регистрации позволяют больным СПИДом, не имеющим возможности участвовать в клинических испытаниях, получать доступ к новым лекарствам.*



КЭ должен относиться к исследованиям с привлечением смертельно больных людей с особым вниманием и требовать применения специальных процедур, защищающих права этих субъектов. КЭ должен убедиться в том, что соотношение риска и пользы было тщательно изучено и насколько возможно точно оценено. Особое внимание должно уделяться процессу получения согласия, причём как точности передаваемой информации, так и форме согласия. В качестве общего правила необходимо предоставить точную и полную информацию относительно приемлемости участия пациента в исследовании (например, диагноз и прогноз дальнейшего течения болезни), вариантов лечения и соотношении риска и пользы. Участники исследования должны знать, является ли участие или неучастие в исследовании условием для лечения в специализированном лечебном учреждении; если участие в исследовании приведёт к каким-то расходам пациента, то они должны быть чётко указаны. Кроме того, КЭ должен рассмотреть вопрос о том, не станет ли плата пациенту за его участие в исследовании необоснованным стимулом, особенно если речь идет о малоимущих людях. Вся необходимая информация для принятия решения об участии в исследовании должна быть предоставлена пациентам заблаговременно. Консультации с членами семьи, священнослужителем или медицинскими специалистами могут только поощряться. КЭ может счесть целесообразным, чтобы в роли клинического исследователя не выступал лечащий врач, чтобы были подготовлены службы по оказанию экстренной помощи или чтобы с определённой частотой проводился мониторинг хода исследования. При принятии такого решения необходимо учитывать следующие факторы:

- предполагаемая токсичность терапевтического вмешательства;
- физическое состояние субъекта;
- прогноз продолжительности жизни;
- потребует ли участие в исследовании смены места жительства (например, переезд из дома или хосписа в больницу или исследовательское учреждение).

## Глава 6.

### Исследования на представителях этнических меньшинств

**Введение.** Привлечение к исследованию представителей расовых групп и этнических меньшинств ставит вопрос о соответствующих уровнях включения в исследования и обобщения их результатов; этот вопрос коррелирует с аналогичным при включении женщин. В дополнение к этому, привлечение меньшинств к исследованиям поднимает вопрос о выборке субъектов, возможности особой уязвимости отдельной части потенциальных субъектов исследования и получения согласия от сравнительно сильно или слабо уязвимых групп в процессе получения информированного согласия.

**Рассмотрение КЭ.** Этические нормы требуют беспристрастного подхода при отборе испытуемых. Чтобы открытия, полученные в ходе проведения исследования, могли принести пользу всем людям, рискующим заболеть данным заболеванием; особое внимание уделяется включению в исследования представителей всех слоёв населения, в том числе и этнических меньшинств, особенно по тем видам заболеваний, нарушений или болезненных состояний, от которых они диспропорционально чаще страдают. Исследователи должны предоставить чёткое обоснование относительно их исключения или недостаточной представительности в исследовательской выборке.

Вопрос о включении в исследование этнических меньшинств является важным как с точки зрения обеспечения получения ими равной пользы, так и гарантии того, что им не придётся нести чрезмерной нагрузки. Большинство болезней затрагивает все группы населения. Для того чтобы делать обобщения, исследователи должны стремиться подключать к исследованиям как можно более широкие выборки населения. Иногда, однако, меньшинства подвергаются особому риску. Некоторые заболевания встречаются чаще в определённых этнических группах (например, серповидноклеточная анемия), в этой связи, привлечение соответствующих групп меньшинств является неотъемлемым условием. Другие

исследования сфокусированы на характеристиках заболеваний или эффективности лечения применительно к определённым группам населения (например, передача ВИЧ, лечение повышенного артериального давления), а также могут быть сконцентрированы на изучении состояний или нарушений, диспропорционально свойственных определённым расовым или этническим группам. Исключение или неадекватное представительство этих групп при проведении исследования являлись бы несправедливым подходом. Более того, пропорционально тому, насколько исследование несёт прямую пользу испытуемым (при исследовании ВИЧ, например, это получение перспективного нового лекарства), недостаточное представительство этнических меньшинств, лишает их возможности получения прямой пользы.

#### *Пример 24*

*Яркий пример злоупотребления, проявившийся расовой дискриминацией, имел место при проведении исследования естественного течения сифилиса в США, во время которого группе негров, страдавших от сифилиса, не проводили никакого лечения, несмотря на то, что имелся доказано эффективный препарат – пенициллин.*

В пользу однородных по своему составу исследовательских групп приводится тот довод, что при этом осуществление клинических испытаний будет более простым и менее затратным. Чем более разнообразна исследуемая группа по составу, тем больше субъектов необходимо подбирать (чтобы достичь статистической достоверности, касающейся различий, обусловленных расой, полом и этнической принадлежностью) и учитывать большее количество переменных при анализе информации. Тем не менее, когда используются однородные по своему составу группы, результаты исследований могут применяться лишь к определённой группе населения, привлекавшейся к исследованиям.

Поэтому имеет смысл проводить исследования, к которым привлекаются разнообразные группы населения. КЭ должен требовать от исследователей обоснования, в соответствии с которым к исследованиям привлекаются однородные группы населения. Необходимо хорошо владеть различными методиками подбора испытуемых и в случае необходимости использовать те из них, которые позволяют обеспечить подбор наиболее разнообразной, или наоборот сфокусированной группы испытуемых.

В дополнение к тому, что КЭ должен обеспечить надлежащую представительность меньшинств в исследовательских группах (чтобы меньшинства не несли чрезмерной нагрузки), КЭ должен также убедиться в том, что любые «слабые места» субъектов учтены и выработаны соответствующие принципы обращения с испытуемыми. Если планируемые к привлечению группы меньшинств являются неимущими или малообразованными, КЭ должен охранять их права и благосостояние, а также убедиться в том, что нет никакого принуждения или неоправданного стимулирования (например, предоставление компенсации, несоизмеримой с риском, дискомфортом или неудобствами, или привлечение к исследованиям в условиях специализированного лечебного учреждения, где добровольность участия может быть ограниченной).

КЭ должен также обеспечить свободное общение между исследователем и потенциальным субъектом в процессе получения согласия (не говоря уже о защите субъекта в ходе осуществления исследования). Документы, касающиеся получения согласия, должны быть составлены на языке, понятном участникам; необходимо учитывать и возможную неграмотность, в равной мере с обеспечением общения на родном языке.

При проведении исследования КЭ должен помнить о том, что целью проверки является обеспечение меньшинств равными правами на получение пользы и распределение нагрузки.

## Глава 7.

### Исследования биоэквивалентности на добровольцах

Известно, что большая часть продаваемых в РФ лекарств являются не оригинальными препаратами, а их воспроизведёнными аналогами. Увеличение доли воспроизведённых препаратов – отчетливая тенденция развития фармацевтических рынков всех развитых стран. Это направление поддерживает ВОЗ в рамках программы «Основные лекарственные средства». По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата – воспроизведённый препарат или генерик (от англ. *generic* – общий, групповой, родовой). Преимуществом генериков является сравнительно невысокая стоимость, которая объясняется тем, что создание и регистрация генерика не требуют таких затрат, каких требуют создание и испытания оригинального средства. Прежде всего, не проводятся длительные клинические испытания, а близость свойств и терапевтических эффектов генерического и оригинального препаратов определяют в исследованиях фармацевтической и биологической эквивалентности.

Препараты являются эквивалентными с фармацевтической точки зрения, если они содержат равное количество активного вещества и соответствуют действующим международным стандартам производства, что определяется специальными фармакопейными тестами. Требования для производства генериков и оригинальных препаратов одинаковы и соответствуют правилам «Качественной Производственной Практики» (GMP – Good Manufacturing Practice). Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) определяется как идентичность двух фармацевтически эквивалентных лекарственных средств по основным фармакокинетическим параметрам (степени и скорости всасывания лекарства, времени достижения и значению максимальной концентрации в крови, характеру распределения в тканях и жидкостях организма, типу и скорости выведения) в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Корректно проведённые исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют одинаковую эффективность и безопасность «качественного генерика» и оригинального препарата.

Комиссией по клинической фармакологии и этическим аспектам Фармакологического государственного комитета (ФГК) РФ разработаны методические указания «**Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств**» от 10 июля 2004 г.

После того, как фирма-производитель изъявила желание зарегистрировать лекарственный препарат – генерик, ФГК Министерства Здравоохранения России принимает решение о необходимости проведения исследований по биоэквивалентности представленного препарата в сравнении с уже зарегистрированным и хорошо известным препаратом в одной и той же дозе на здоровых добровольцах или, в некоторых случаях, больных, которым показано исследуемое лекарственное средство (онкологические, ВИЧ-инфицированные, наркоманы и т.п.). Заказчик обеспечивает финансирование проводимого исследования (оплата добровольцев, исследователей, страхового полиса).

Такие исследования проводятся в лицензированных фармакокинетических лабораториях или центрах, технически серьёзно оснащённых и обладающих хорошо подготовленным научным персоналом, владеющим современными методами анализа лекарств в биологических объектах, в лечебных учреждениях, имеющих лицензию на работу со здоровыми добровольцами.

В качестве здоровых добровольцев могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, масса тела не должна отклоняться более чем на 20% от идеальной массы тела для данного пола, возраста и роста. Запрещено проведение исследований биоэквивалентности на несовершеннолетних, беременных и кормящих женщинах, на лицах,

страдающих хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и нейроэндокринной системы, печени, почек, на лицах, страдающих аллергическими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом (кроме тех случаев, когда исследуемый препарат показан именно данной группе больных).

Как правило, исследование на биоэквивалентность проводится на 18 здоровых добровольцах. В случаях, когда получаемые фармакокинетические параметры имеют большой межиндивидуальный разброс, количество добровольцев может быть увеличено до 24 человек. Каждый доброволец должен знать о:

- цели проведения исследования;
- длительности исследования;
- том, к какой фармакологической группе относится препарат;
- пути введения препарата и дозе;
- механизме действия препарата;
- показаниях к применению препарата;
- возможных нежелательных эффектах препарата;
- об условиях отбора и количестве отбираемой крови;
- необходимых ограничениях в диете во время исследования;
- об условиях страхования.

Информация, полученная от каждого добровольца в ходе исследования, не должна быть передана огласке. Всё это формулируется в информированном согласии, которое подписывает доброволец. Далее на каждого добровольца заводят индивидуальную регистрационную карту, где указывают паспортные данные, номера телефонов, медицинский анамнез. Перед проведением исследования проводят диспансеризацию добровольцев, которая предусматривает:

- врачебный осмотр;
- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови;
- анализы крови на ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит;
- для женщин – тест на беременность.

Клинический блок, где проводятся подобные исследования, должен включать палаты для пребывания добровольцев, процедурную, столовую, комнату отдыха, душевую и туалет.

В ходе исследования добровольцы должны получать стандартное, доброкачественное, сбалансированное питание, в котором исключена жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин. Каждый доброволец перед проведением исследования должен быть застрахован. Страхование производится любой уполномоченной российской страховой компанией, имеющей соответствующую лицензию. В страховом полисе должны быть оговорены практически все возможные нежелательные последствия, которые могут возникнуть при проведении подобных исследований. Стоимость страхового полиса и страхового вознаграждения в страховом случае заранее согласовывается между страховой компанией, фирмой-спонсором и добровольцем. Страховой полис оплачивается фирмой-спонсором, или заказчиком проведения подобного исследования до начала исследования.

Исследователь должен иметь определённую теоретическую и практическую подготовку, достаточный опыт работы для чёткого выполнения своих обязанностей по правильному проведению исследования. Желательно, чтобы он имел сертификат об окончании специальных курсов.

Исследователь должен быть хорошо знаком со всеми информационными материалами по исследуемому лекарственному средству. В бригаду исследователей включают:

- врачей-клиницистов и медицинских сестёр, контролирующих состояние здоровья добровольцев, соблюдение режима, установку катетеров, отбор образцов крови и её предварительную обработку;
- химика-аналитика и лаборантов, осуществляющих разработку и проведение анализа образцов крови на содержание препарата;
- специалиста по фармакокинетике, производящего расчёт фармакокинетических параметров и составляющего окончательный отчёт о проведенном исследовании;
- математика, который проводит статистическую обработку полученных данных.

Медицинское обслуживание исследуемых добровольцев должно проводиться врачом-исследователем, который отвечает за решение всех медицинских вопросов, возникающих в плановом или экстренном порядке у исследуемого (добровольца) в течение всего периода исследования. Во время исследования врач-исследователь следит за тем, чтобы испытываемому оказывалась необходимая диагностическая и лечебная помощь в случае развития любых нежелательных явлений. Врач-исследователь обязан соблюдать все права испытываемого, который принимает участие в проводимом исследовании. Наличие блока интенсивной терапии является обязательным требованием к проведению исследований биоэквивалентности на добровольцах.

## Глава 8. Исследования на людях с нарушениями психики и органов чувств

При проведении исследований с привлечением лиц с психиатрическими, когнитивными нарушениями, или нарушениями в развитии, а также пациентов страдающих наркоманией и алкоголизмом, прежде всего, необходимо обращать внимание на то, могут ли они разумно принимать решение об участии в исследовании, не повлияет ли их состояние на этот процесс. Многие из лиц с нарушениями, затрагивающими их способность к суждению, находятся на лечении в специализированных лечебных учреждениях, которые полностью несут ответственность за уход и лечение. Специализированное лечебное учреждение может повлиять на их способность делать свой выбор самостоятельно. Эти соображения относятся как к тем, кто лечится добровольно, так и к тем, кто лечится против своего желания. Желание освободиться из специализированного лечебного учреждения может заставить человека, особенно, если он помещен на лечение принудительно, участвовать в исследовании, чтобы показаться «рациональным» и желающим «сотрудничать» с теми, кто принимает решение об его освобождении. При исследованиях, направленных на изучение эмоционально чувствительных тем, важно охранять *частную жизнь* всех субъектов и *конфиденциальность* собираемой информации. Многие пациенты не хотят, чтобы разглашался сам факт их обращения к врачу или помещения в специализированное лечебное учреждение.

**Рассмотрение Комитетом по Этике (КЭ).** КЭ, проводящие регулярные проверки исследований с привлечением уязвимых субъектов (например, психически неполноценных) должны включать в свой состав одного или более специалистов, имеющих опыт работы с подобными участниками и соответствующие знания. Возможно привлечение к этической экспертизе независимых экспертов, если в составе КЭ нет таких специалистов. В дополнение к этому, КЭ должен убедиться в том, что созданы специальные механизмы по защите прав и благосостояния этих субъектов.

Исследования с привлечением субъектов с психическими нарушениями одобряются лишь в том случае, если:

- они представляют собой единственную подходящую для исследования группу населения;
- целью исследования является вопрос, непосредственно касающийся именно этой группы населения;
- проведение исследования влечёт за собой не более чем минимальный риск.
- Исследование, влекущее за собой более чем минимальный риск, может быть приемлемо только в том случае, если целью исследования является терапия конкретных субъектов и возможный риск соизмерим с ожидаемой пользой.

**Отбор субъектов.** В настоящее время в целом признаётся, что исследование с привлечением лиц, самостоятельность которых ограничивается недееспособностью или ограничениями их личной свободы, должно по своему характеру иметь отношение к состоянию или обстоятельствам субъекта. Лица, находящиеся в *специализированном лечебном учреждении*, в особенности, если они не дееспособны, не должны привлекаться к исследованиям, не имеющим никакого отношения к их состоянию, лишь потому, что это просто удобно для исследователя. Условия в специализированном лечебном учреждении могут быть удобными для осуществления исследования – люди легко доступны, за ними организовано бдительное наблюдение, исключающее внешнее воздействие, возможно, доступны услуги по медицинскому мониторингу и оказания помощи в экстренной ситуации. Однако некоторые особенности специализированного лечебного учреждения могут ограничить принцип добровольного участия в исследовании. Например, находящиеся в специализированном лечебном учреждении лица могут эмоционально привязаться к медперсоналу и слишком легко соглашаться на предложения о «взаимопомощи». Лица, полностью зависимые от специализированного лечебного учреждения могут легко поддаваться скрытому или открытому давлению из опасений, что им могут отказать в оказании услуг или предоставлении привилегий. Если уровень медицинского ухода, внимания со стороны обслуживающего персонала, жилищные условия являются неудовлетворительными, то предложение переехать в специализированную исследовательскую палату или корпус может звучать вполне привлекательно. Наконец, не имея возможности или имея ограниченную способность принимать решение относительно своей каждодневной жизни, способность к выбору у пациентов специализированного лечебного учреждения может быть ещё более ограничена.

Тем не менее, КЭ не должен рассматривать то, насколько условия в специализированном лечебном учреждении воздействуют на *добровольность* или *компетентность*. При помещении в психиатрическое лечебное заведение люди не теряют способности к принятию компетентного и добровольного решения. С другой стороны, помещенные в специализированное лечебное учреждение индивидуумы (нередко умственно отсталые) часто использовались как удобные участники для исследований при тестировании лекарств, что не имело никакого отношения к их заболеваниям или причинам их помещения в лечебное учреждение. Подобная практика эксплуатации уязвимых, «безмолвных» субъектов привела к тому, что было рекомендовано, чтобы при проведении исследований даже по психическим нарушениям, участники набирались по возможности из групп населения, не находящихся в специализированных лечебных учреждениях.

**Уровень риска.** Не существует чёткого консенсуса относительно приемлемого уровня риска при привлечении к исследованию лиц с психическими нарушениями. В соответствии с одной из позиций, исследование, влекущее за собой более чем минимальный риск для лиц с психическими нарушениями, может проводиться только в том случае, если оно приносит прямую и значительную пользу для участника исследования. Если имеется небольшое превышение *минимального риска* при осуществлении исследования с привлечением лиц с психическими нарушениями, находящимися в специализированном лечебном учреждении, то оно может быть разрешено только в том случае, если целью

исследования является оценка возможной пользы при осуществлении определённого вмешательства. Если речь идёт об исследовании, при котором не осуществляется полезного для пациента медицинского вмешательства, а риск является более чем минимальным, то получаемые при исследовании знания должны иметь решающее значение для понимания и, в конечном итоге, улучшения состояния пациента. Наконец по тем исследовательским проектам, которые, с точки зрения КЭ, должны быть одобрены, может проводиться этическая проверка на национальном уровне, поскольку получаемые знания могут иметь решающее значение для предупреждения, диагностирования или лечения психических нарушений. При проверке такого рода исследований КЭ должен обращаться за поддержкой к экспертам-консультантам.

**Ограничение рисков.** КЭ должен убедиться в том, что исследователи предусмотрели описание надлежащих критериев отслеживания психологического и медицинского состояния, чтобы предотвратить или снизить вероятность ухудшения состояния пациента в результате проведения исследовательских процедур. При необходимости, КЭ может потребовать проведения консультаций с независимым медицинским учреждением, чтобы убедиться в том, что предполагаемые исследовательские процедуры не окажут вреда текущему лечению. В заявке на проведение исследования должно быть дано описание специальных диагностических, симптоматических и демографических критериев, на основе которых осуществляется отбор субъектов для исследований.

Любые решения о госпитализации субъектов или о продлении госпитализации в исследовательских целях должны быть обоснованы исследователем. КЭ должен тщательно рассматривать воздействие на испытуемого таких факторов, как отделение от поддержки семьи или друзей, прекращение учёбы или работы. Исследователь должен также описать предполагаемые методы по обеспечению защиты *частной жизни* субъектов исследования, а также сохранения *конфиденциальности* собранной информации. Индивидуально идентифицируемая информация «щекотливого» характера должна охраняться. При запросе такой информации для осуществления исследования или проверки, она может быть предоставлена лишь в случае наличия надёжной гарантии по обеспечению её конфиденциальности в течение длительного времени.

**Получение согласия.** В качестве основного правила предполагается, что все взрослые люди, вне зависимости от поставленного диагноза или их состояния, должны рассматриваться компетентными для принятия решения, если не имеется признаков серьёзных психических нарушений, способных нарушить процесс рассуждения или принятия решения. Даже те, кто имеет диагноз психических нарушений, вполне могут понимать, что представляет собой участие в исследовании в качестве добровольца и, соответственно, либо соглашаться, либо отказываться от участия. Когнитивные нарушения сами по себе не должны быть основой для дисквалификации личности и отказе в принятии решения относительно участия в исследовании. Должны быть особые свидетельства того, что индивидуум неспособен понимать и выбирать и только тогда можно рассматривать вопрос участия индивидуума в принятии решения.

Лицам, официально признанным недееспособными, по решению суда назначают опекуна, с которым необходимо консультироваться и получать согласие на привлечение к исследованиям. Как правило, сотрудники специализированного лечебного учреждения, в котором находятся недееспособные пациенты (даже если они являются официальными опекунами пациента) не считаются подходящими кандидатами, так как их обязанности по лечению и опеке могут взаимно противоречить интересам и привязанностям. Члены семьи и другие лица, несущие финансовую ответственность за пациента, также могут попасть в сложное положение из-за финансовых проблем, эмоционального дистанцирования и других обстоятельств, распространенных в ситуациях такого рода обстоятельствах. КЭ должен иметь это в виду при определении наиболее подходящей процедуры получения согласия при привлечении субъектов с когнитивными нарушениями. Некоторые индивидуумы могут быть недееспособными и не имеющими своего опекуна.

### *Пример 25*

*Умственно отсталые взрослые, чьи родители «добровольно» поместили в специализированное лечебное учреждение ещё в детском возрасте, а впоследствии не выполнили никаких официальных процедур по определению недееспособности и назначению опекуна. В случае отказа родителей от ребёнка, опекун назначает суд.*

### *Пример 26*

*Престарелые пациенты с прогрессирующими когнитивными нарушениями (например, старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера).*

Обычно, супруг или совершеннолетние дети таких пациентов дают своё согласие на оказание медицинской помощи, но при этом опекун отсутствует. Насколько члены семьи могут давать юридическое согласие для привлечения таких пациентов к исследованию (особенно, если не предполагается никакой пользы от участия для субъектов), – этот вопрос пока чётко не решён. Например, в соответствии с позицией Американской Медицинской Ассоциации (АМА), судьи по наследственным делам и опеке не должны давать согласия на привлечение к исследованиям субъектов с когнитивными нарушениями, если для них не ожидается никакой пользы от проведения исследования и оно влечёт за собой более чем минимальный риск ущерба или дискомфорта.

Поскольку не существует общепринятого критерия определения дееспособности при получении согласия на участие в исследовании (для лиц с неопределённым или меняющимся психическим статусом), роль КЭ в оценке, предлагаемого исследователем, критерия имеет важнейшее значение. Выбор подходящего представителя, который мог бы дать согласие от имени того, кто не может сделать этого сам, осуществляется в условиях отсутствия чётких законов и норм. В случае отказа родителей от ребёнка, опекун назначает суд.

Руководствуясь имеющимися юридическими зарубежными и российскими прецедентами, КЭ может творчески помогать формулировать необходимые положения, касающиеся этих неопределённых областей.

КЭ, в случае необходимости, должен обратиться к юридическому консультанту, чтобы выяснить, не применяются ли какие-либо законы, которые могут повлиять на участие в исследовании юридически недееспособного лица.

КЭ должен тщательно взвешивать, стоит ли запускать официальную процедуру назначения опекуна с целью последующего получения согласия на участие в исследовании. Несмотря на кажущуюся простоту такого решения и желания подстраховаться, не следует с лёгкостью принимать решение о лишении индивидуума свободы. Рекомендуется, чтобы при опекунстве, установленном лишь с целью получения согласия на участие в исследовании, функции опекуна ограничивались обеспечением и продлением действия (или отзыва) разрешения на привлечение субъектов к исследованию. Необходимо, чтобы несмотря на факт, что согласие может быть получено от юридически полномочного представителя или опекуна, чувства и пожелания недееспособного лица также уважались.

КЭ должен определить, что исследователи должны получать «согласие» от привлекаемых к исследованию субъектов, даже когда испытуемые не могут дать юридически действительного согласия, и совместно с КЭ рассматривать отказы таких пациентов, несмотря на согласие юридического опекуна. При осуществлении исследования, представляющего более чем минимальный риск, возражение взрослого субъекта, неспособного к выражению согласия, должно рассматриваться как определяющее, за исключением тех случаев, когда ожидается, что вмешательство окажет прямую пользу здоровью данного пациента. Лицам, помещённым в специализированные лечебные медицинские учреждения не имеют права отказать в лечении.



Иногда разрабатываются специальные процедуры, повышающие возможность выражения согласия со стороны субъектов. Критерий для определения **компетенции** может сильно отличаться в зависимости от ожидаемого уровня риска или дискомфорта от осуществления исследовательских процедур и величины возможной пользы. Условия, в которых получается согласие, а также личность человека, получающего согласие, также могут воздействовать на потенциальную способность субъекта понимать или оценивать то, что спрашивается.

*Пример 27*

*Неудобное кресло, слишком шумная или открытое окно, неприятный пациенту врач.*

Всё это может создать беспокойство или настороженность. Этого никогда бы не возникло, если бы информация сообщалась другим человеком, в другое время и в другом месте. КЭ может делегировать компетентного представителя (члена КЭ) для наблюдения за получением согласия.

**Применимые законы.** КЭ должен обращать внимание на действующие законы, определяющие получение согласия от членов семьи на привлечение к исследованиям лиц, неспособных дать такое от своего имени. Обратите внимание на то, что согласие на участие в исследовании может отличаться от согласия на медицинское лечение. Федеральный закон **«Об охране здоровья граждан»** запрещает привлекать к испытаниям психически неполноценных людей. Далее существует норма, содержащаяся в **ст. 5 Закона «О психиатрической помощи»**, в которой провозглашается право лица, страдающего психическим расстройством, давать согласие или отказываться от участия в исследованиях (но, между прочим, ничего не говорится о *необходимости* при проведении исследований получать такое согласие, т.е. реально обеспечивать это право).

## Глава 9.

### Исследования на пожилых людях

Тенденция увеличения пожилых людей в России и особенно группы 80-летних и старше сохранится и в XXI веке. Российские исследователи отмечают, что во многих регионах страны пожилые предоставлены сами себе, что сравнимо с экспериментом на выживаемость. По мере того как население России стареет, значение исследований, посвящённых изучению процесса старения, состояний и заболеваний, которые особенно часто встречаются у пожилых людей, становится всё более важным. Участие пожилых людей в исследованиях ставит перед Комитетами по Этике (КЭ) ряд вопросов. Самый важный из них: *«Нужна ли пожилым людям особая защита, а если да, то когда?»* КЭ должен поддерживать баланс между необходимой потребностью в защите и оказании уважения к этим людям.

Кроме требований об оказании особой защиты уязвимым слоям общества, которыми руководствуется КЭ, каких-либо особых норм или российских законов проведения исследований на пожилых не существует. В соответствии с общим мнением, пожилые люди представляют собой разнородную по характеру популяцию, которая, как правило, не требует какой-либо специальной защиты, за исключением двух случаев:

- лица с когнитивными нарушениями;
- лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях.

В этих случаях подход к этим участникам исследования будет таким же, как и к остальным, находящимся в таких же обстоятельствах.

Не существует какого-либо особого возраста, начиная с которого пожилые пациенты считаются неподходящими для привлечения к исследованиям. Большинство пожилых людей не имеют когнитивных нарушений и не находятся в специализированных лечебных учреждениях. Тем не менее, некоторые исследователи стараются избегать привлечения пожилых к исследованиям из-за определённых трудностей при их подборе. Пожилые имеют склонность избегать участия в исследованиях, нарушающих их обычный распорядок дня, являющихся неудобными, или не несущими им прямой пользы. Также, проведение исследования с привлечением пожилых пациентов может быть более сложным и дорогостоящим. У пожилых людей могут быть проблемы со зрением, слухом и речью – из-за этого может понадобиться больше времени, чтобы объяснить им задачи участия в исследовании. Они чаще молодых прерывают своё участие в исследованиях, поэтому надо изначально скринировать большее количество участников.

Несмотря на эти сложности, включение пожилых людей в исследования является необходимым. Если их исключают или лечат особенными методами, то КЭ должен убедиться в том, что они защищены, к ним не относятся презрительно, стереотипно или попечительно.

Исследователи и КЭ должны совместно помогать пожилым людям переносить все тяготы исследования.

КЭ должен относиться к когнитивным нарушениям пожилых людей таким же образом, как у любых других потенциальных участников исследований. К исследованиям могут привлекаться пожилые люди с когнитивными нарушениями лишь при следующих обстоятельствах:

- когда другие группы людей не подходят для исследования;
- если исследование имеет отношение к проблеме, характерной только для больных с подобными нарушениями;
- если исследование влечёт за собой лишь минимальный риск.

Использование возраста как критерия способности давать согласие и, таким образом, принимать участие в исследовании, является неоправданным. Научные наблюдения показали, что образование, состояние здоровья и неполная информация относительно исследования могут намного сильнее, чем возраст, сказываться на понимании и усвоении информации. И хотя признаётся, что память может быть проблемой для некоторых пожилых людей (таким образом, под вопрос ставится их способность постоянно выражать свою готовность участвовать в исследовании), задачей КЭ является определение: «*Могут ли пожилые люди совершать осознанный выбор?*»

Многочисленные экспериментально-психологические исследования согласуются с бытовыми наблюдениями в том, что лица пожилого возраста хуже усваивают новую информацию по сравнению с молодыми людьми. Снижение памяти в пожилом возрасте сочетается с рядом других изменений со стороны когнитивных функций. Последние касаются, прежде всего, времени реакции, которое с возрастом имеет тенденцию к увеличению. В результате пожилым требуется больше времени для выполнения аналогичного объёма умственной работы, чем лицам молодого возраста. Утомляемость при умственных упражнениях в пожилом возрасте также развивается несколько быстрее, чем у молодых. Чаще всего прогрессирующее снижение памяти у пожилых является проявлением болезни Альцгеймера. По статистике – это заболевание лежит в основе не менее половины случаев деменции и отмечается у 5-10% лиц старше 65 лет.

### **Пример 28**

*В целях проверки достаточности понимания и памяти предлагалось применять процедуру получения согласия, состоящую из двух частей, при этом, во время проведения второй части планировалась проверка того, насколько они поняли и способны вспомнить информацию, полученную в первой части. Как показала практика, это улучшало процесс запоминания.*

Потенциальные испытуемые, которые не могут вспомнить важные факты исследования, не должны привлекаться к участию в нём.

В прошлом, пожилые, находившиеся в домах для престарелых или других специализированных лечебных учреждениях, привлекались к исследованиям в силу своей лёгкой доступности. В настоящее время признаётся, что условия содержания в специализированных лечебных учреждениях повышают вероятность принуждения и неоправданного стимулирования, поскольку недостаточная свобода людей является распространённым явлением в них. Нельзя проводить такие исследования, за исключением случаев, когда необходимо привлечение именно пожилых из подобных учреждений. Например, если заболевание или состояние характерно именно для условий проживания в специализированных лечебных учреждениях, или само исследование концентрируется на условиях содержания в таких учреждениях. Или, если исследование, которое с точки зрения рисков, дискомфорта и эмоционального воздействия, может показаться вполне тривиальным, для пожилых и часто запуганных людей, может оказаться вполне неординарным.

## Глава 10. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток

Впервые концепция стволовых клеток (СК) была предложена русским учёным *Александром Максимовым* в 1908 г. Современная история использования СК началась в 1968 г., когда группой учёных под руководством *Роберта Гудда* была проведена трансплантация СК ребёнку с тяжёлым врождённым комбинированным иммунодефицитом. В 1969 году *Томас Е. Д.* произвёл первую пересадку костного мозга больному лейкемией, за что впоследствии, в 1990 г. вместе с *Дж. Мюрреем*, впервые пересадившим почку, был удостоен Нобелевской премией в области медицины. В 70-х годах XX века советскими учеными *Фриденштейном А.Я.* и *Чертковым И.Л.* закладываются основы науки о стволовых клетках костного мозга. В 80-х годах была проведена первая трансплантация стволовых клеток, полученных из периферической крови. Но настоящий прорыв в этой области произошёл в 1998 г., когда американским учёным *Джеймсу Томсону* и *Джону Беккеру* удалось выделить человеческие эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и получить первые линии этих клеток. Опубликованные в 1999 г. в журнале «Science» результаты экспериментов были признаны третьим по важности событием в биологической науке XX века после открытия двойной спирали ДНК и расшифровки генома человека.

Самым важным свойством стволовых клеток, определившим бурный рост исследовательских проектов с использованием СК, является **плюрипотентность**, то есть способность дать начало, по меньшей мере, 350 различным типам клеток. Это свойство открывает широкие перспективы практического использования СК в биологии и медицине. Потенциально, во всех случаях, когда какое-либо заболевание связано с «клеточной поломкой», могут быть использованы СК. В настоящее время терапия СК стала рутинным методом в гематологии (трансплантация костного мозга), достигнуты обнадеживающие результаты в кардиологии, хирургии (лечение трофических язв). Получены некоторые данные, позволяющие надеяться на успешное применение СК в неврологии.

Основной принцип лечения СК заключается в простой, но в то же время эффективной идее: доставить в место поломки дифференцированных клеток новые – молодые мультипотентные СК, которые под воздействием микроокружения данной ткани дифференцируются в зрелые, способные выполнять специализированную функцию, клетки. Схема лечения, чаще всего, выглядит следующим образом: мобилизируются аутологичные СК, например, из периферической крови или пунктата костного мозга после терапии колониестимулирующим фактором, затем данные клетки банкируются (помещаются в банк стволовых клеток). До этапа банкирования могут применяться технологии увеличения

количества СК *in vitro* – экспансия СК. В банке стволовых клеток осуществляется хранение клеток. Иногда клетки используются сразу после мобилизации, минуя этап банкирования. Другой источник клеток для проведения курса лечения – аллогенные эмбриональные клетки из специализированных банков СК. Затем СК доставляются к пораженному органу.

#### **Пример 29**

*В качестве примера такого лечения можно привести операцию, проведенную в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, где 35-летнему пациенту с дилатационной кардиомиопатией была проведена реконструкция полости левого желудочка с помощью синтетической заплаты, а также имплантация собственных стволовых клеток в миокард путём множественных инъекций. До вмешательства фракция изгнания (соотношение объёма крови, наполняющего левый желудочек сердца и изгоняемого из него) равнялась 1,7% (нижняя граница нормы 50%), пациент не вставал с постели, любая нагрузка приводила к возникновению одышки. После операции объём левого желудочка пациента уменьшился на треть, а фракция изгнания на следующий день возросла в два раза.*

#### **Пример 30**

*Ещё более показательным может быть пример терапии СК болезни Паркинсона. Специалистами компании Celmed BioSciences были проведены первые опыты на добровольцах, результаты которых можно назвать очень удачными. Эффект достигался за счёт пересадки клеток, которые были выращены в лаборатории из собственных стволовых клеток пациента. Первым человеком, которому помогла экспериментальная методика, стал бывший 57-летний пилот истребителя. Предварительно врачи взяли участок его мозга, из которого были выделены клетки, которые в дальнейшем культивировались в лабораторных условиях. Около 20% полученных таким образом нейронов секретируют дофамин. После процедуры исследования двигательной функции проводились через три, шесть, девять месяцев и через год. Через три месяца, по заключению независимых неврологов, состояние улучшилось на 37%. Через год после процедуры уже после отмены обычных лекарственных препаратов движения улучшились на 83%. Один из авторов исследования Мишель Левеск из Медицинского центра «Сидерс-Синай», который также занимает важный пост в Celmed BioSciences, получил от американского FDA разрешение на переход ко второй фазе клинических испытаний.*

Разберем более подробно что же такое СК.

Термин «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани.

По происхождению стволовые клетки можно разделить на:

#### **1) Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК):**

- a) *тотипотентные* – клетки эмбрионов и внезародышевых оболочек до имплантации (11 день после оплодотворения), способные дифференцироваться в полноценный организм;
- b) *полипотентные* клетки эмбриона с постимплантационного периода до 8 недели включительно, способные дифференцироваться в целостный орган или тканевую структуру.

#### **2) Фетальные стволовые клетки (ФК):** клетки, находящиеся в пуповинной крови, плаценте, способные трансформироваться в разные типы клеток (мультипотентные клетки).

#### **3) Клетки взрослого организма:**

- a) *гемопоэтические стволовые клетки* — находящиеся в кроветворных органах и крови, способные давать начало, в основном, различным росткам кроветворения;
- b) *мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки*, находящиеся в костном мозге, обладающие способностью к дифференцировке в остеобласты, хондроциты,

- теноциты, адипоциты, миобласты, фибробласты;
- с) *стволовые клетки других тканей (регионарные)* [кожи, сосудов, нервной ткани и других] находятся в соответствующих тканях и дифференцируются в клетки этих тканей.

Помимо этого можно выделить подгруппу эмбриональных СК, получаемых путём терапевтического клонирования. Для этого у пациента берут соматические клетки. Из них удаляют ядра с генетической информацией. Затем берутся донорские яйцеклетки. Из этих яйцеклеток удаляется ядро и на его место вводится ядро клетки ткани пациента, несущее его наследственную информацию. В лабораторных условиях она делится до стадии бластоцисты.

подавляющее большинство используемых стволовых клеток принадлежат к двум большим группам: клетки, получаемые из эмбриона, при этом эмбрион гибнет, и клетки, получаемые от взрослого организма. Клетки, полученные из каждой группы, имеют свои преимущества и недостатки.

При использовании СК в терапии тяжёлых, прежде неизлечимых, заболеваний, возникают определённые проблемы – научные, этические и юридические. Рассмотрим их более подробно.

**Основные научные проблемы.** Неизвестны досконально процессы, влияющие на дифференцировку клеток и трудно предсказуемы все возможные последствия использования СК. Для корректной дифференцировки стволовых клеток необходимы многочисленные факторы, например, механическое натяжение, разнообразие электрических полей, комплекс микроокружения, способствующих упорядоченной активации и экспрессии генов. Обеспечить полное соответствие условий клеточной дифференцировки *in vivo* и *in vitro*, к сожалению, пока невозможно. Совсем недавно учёные из университета Джона Хопкинса сделали заявление о том, что для определения пути развития стволовых клеток, содержащихся в костном мозге, решающее значение имеют не молекулярные сигналы, а форма, которую клеткам приходится принимать, и размер их личного пространства.

В апрельском выпуске «*Developmental Cell*» за 2004 г. исследователи написали, что мезенхимальные стволовые клетки становятся жировыми, если их заставить принять сферическую форму, и костными – если дать им растягиваться и принимать форму плоскую. По словам *Кристофера Чена*, одного из авторов открытия, «*нас изначально интересовало, не оказывает ли форма клеток влияния на их дифференциацию в дальнейшем, ведь каждый тип клеток имеет форму, специфичную для своих функций. В результате оказалось, что не только оказывает, но и, более того, это влияние – решающее! Под его воздействием клетка начинает испускать сигналы, реагируя на которые клетка и становится жировой или костной*».

Через неделю проведения эксперимента стало ясно, что около 45% клеток, которые вынудили принять округлую форму, начали видоизменяться в направлении жировой ткани, а 50% клеток, которые оказались растянутыми – в направлении ткани костной. По прошествии четырех недель все клетки приняли вид, продиктованный их формой. Этот пример показывает насколько трудно обеспечить необходимое и корректное развитие СК. Помимо этого, иногда, бывает сложно определить, что именно получилось в процессе развития СК – полностью функциональная специализированная клетка ожидаемой ткани или же «промежуточная» клетка, несущая на своей поверхности несколько рецепторов, характерных для данного вида ткани, но не способная полностью заменить дефектные клетки.

Другой серьёзный вопрос, на который пока нет однозначного ответа, касается реакции полученных клеток на лекарственные вещества, используемые пациентом. Эти вопросы поднимают серьёзную проблему оценки качества образовавшихся в организме клеток.

Не меньшая проблема появляется при использовании клеток, полученных путём терапевтического клонирования, поскольку весьма велик риск появления генетических мутаций при генно-инженерных манипуляциях. Нет гарантии, что эти мутации будут обнаружены до трансплантации.

Помимо этого возникает большой комплекс этических проблем, о которых мы поговорим далее.

Кроме того, трансплантация стволовых клеток осложняется высоким туморогенным потенциалом ЭСК. Известно, что ЭСК могут вызывать во взрослом организме образование тератокарцином. Трансплантация пациенту некорректно дифференцированных клеток представляет собой серьёзный риск.

***Иммунологическая несовместимость клеток, пересаживаемых реципиенту.***

Тщательный подбор донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости и успехи иммуносупрессивной терапии не решают полностью эту проблему и вероятность иммунологического отторжения по-прежнему, крайне велика. Существует несколько путей решения. Это и терапевтическое клонирование, и применение стандартных схем иммуносупрессии. Ещё один способ борьбы с реакцией иммунной системы базируется на системном иммуносупрессивном эффекте мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга после трансплантации. Оказалось даже, что иммуносупрессивная функция МСК не зависит от HLA-совместимости после трансплантации. Иногда иммунологическая несовместимость оказывается не только проблемой, но и целью. В настоящее время ведутся исследования по совместному применению гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток для коррекции иммунологического конфликта, возникающего в процессе лечения.

Многие проблемы удаётся решить применением *собственных аутологических клеток (АСК)*. Главный их недостаток – меньшая по сравнению с эмбриональными клетками способность давать начало различным клеточным линиям, а также трудности выделения и хранения. Хотя в последнее время достигнуты определённые успехи в работе с АСК. Как установили в результате экспериментов учёные из исследовательского Университета имени Скриппс в Ла-Хойа, Калифорния, под действием особого вещества - реверсина - клетки, относящиеся к одному из уровней предшественников мышечных волокон, могут превращаться в клетки с почти неограниченным потенциалом. Учёные, которые опубликовали отчёт о своей работе в «*Journal of the American Chemical Society*», планируют более детально изучить механизм действия реверсина и усовершенствовать процесс. Примеры обратной дифференцировки клеток были известны и раньше. Основная трудность состоит в управлении этим процессом. Предполагается, что во взрослом организме сохраняется небольшая популяция СК, которые обладают способностью образовывать различные органы и ткани. Эта чрезвычайно высокая потентность СК получила название пластичность. В недавнем исследовании, опубликованном в «*Biochemical and Biophysical Research Communications*», исследователи выделили популяцию стволовых клеток из скелетных мышц и индуцировали их дифференцировку в нейрональном направлении *in vitro*.

**Этические проблемы.** Развитие технологий использования СК во многом затруднено из-за этических проблем, встающих перед обществом. При этической экспертизе любого исследования всегда оценивается соотношение риска, которому подвергается испытуемый и пользы, которую он может получить от участия в исследовании. Основное правило биомедицинской этики заключается в том, что интересы пациента превалируют над интересами науки.

Серьёзной проблемой является отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения эмбриональных стволовых клеток. До настоящего времени, несмотря на большое количество работ в данной области, не доказано, что клетки, образованные из стволовых клеток, можно безопасно трансплантировать взрослому организму для восстановления функции поврежденной ткани или органа. Следует помнить, что имеются большие различия между опытами *in vitro* и *in vivo*, а также между экспериментальными животными и человеком.

Работа с применением СК началась сравнительно недавно и пока нет результатов рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, являющихся фундаментом современной доказательной медицины.

В то же время риски, возникающие при применении СК, весьма высоки. Но развитие науки всегда связано с риском. *Этично ли лишать смертельно больного человека новейших методов лечения, даже если эффективность и безопасность этих методов не доказана?* В таких случаях всегда оценивается наличие альтернативных методов лечения, прогноз заболевания, качество жизни при применении различных схем терапии, результаты доклинических исследований.

Не менее серьёзные **проблемы связаны с получением СК**, источником которых может быть кровь из пупочного канатика, ткань зародыша или ткань плода на различных стадиях его развития. *Можно ли специально создавать эмбрионы с целью получения стволовых клеток, которые будут использоваться для лечения и выживания взрослых людей?* Решение этой проблемы кроется в самом понятии «эмбрион». Если рассматривать эмбрион как будущего человека, то использование эмбриона это убийство. *Если же эмбрион заведомо обречён на гибель, если несколько делящихся клеток все же не человек?* При проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) создаётся больше эмбрионов, чем имплантируется. *Что делать с «лишними эмбрионами»? Насколько этично не использовать их для получения СК?* При терапевтическом клонировании вопрос о сохранении жизни эмбриону даже не ставится, иначе это уже запрещённое репродуктивное клонирование.

Другая важная проблема возникает при **использовании абортивного материала**. На первый взгляд, данный материал все равно уничтожается. Если перед уничтожением из него будет взято немного клеток для науки, то ничего страшного не случится. *Однако не будет ли усиленно давление на женщин, согласившихся на аборт?* Ведь если раньше абортивный материал никак не использовался, то теперь он может рассматриваться как «ценное» коммерческое сырьё. *Не будет ли излишней коммерческой заинтересованности у всех участников данной работы?*

Имеется также **проблема анонимности доноров и реципиентов**. *Необходима ли полная анонимность или по обоюдному требованию всех участников лечения информация может быть раскрыта?* Практика ЭКО показывает, что соблюдение полной анонимности всё же предпочтительней. *А охрана и безопасность клеточных банков?* При некоторых видах патологии возможен забор клеток пациента, которые, возможно, впоследствии спасут ему жизнь. *Как же должен охраняться такой банк? Насколько возможны злоупотребления со стороны работников такого банка? Должен ли он быть исключительно государственным или возможно создание частных банков СК?* Существуют проблемы добровольного и информированного согласия, как доноров, так и получателей клеток; конфиденциальности генетической информации.

Другой, весьма важной этической проблемой является **недобросовестная псевдонаучная реклама использования СК**. В последнее время появились объявления об омоложении, лечении почти всех болезней с использованием СК в малоизвестных частных клиниках. Приводятся примеры известных политиков, звёзд эстрады, якобы прошедших терапию СК. Источник стволовых клеток, используемых в этих клиниках, как правило, не известен. Следует помнить, что панацеи, к сожалению, не существует и каждый метод лечения имеет свои показания и противопоказания. В случае использования СК и показания и противопоказания пока только разрабатываются.

Несколько реже рассматривается **проблема сохранения человека, как вида**. *Где тот предел генетических изменений, за которым человека уже нет, а есть кто-то?* Потенциально терапия СК и генотерапия – путь к бессмертию, а конечность человеческой жизни – один из основополагающих принципов существования вида человек. Сторонники развития науки отвергают эти доводы, часто доводя их до абсурда. Любой крупный успех медицинской науки ведёт к изменению жизни миллионов людей. Победа над чумой, натуральной оспой и многими другими заболеваниями позволила сегодня жить и тем, кто критикует новые методы лечения, и тем, кто их поддерживает. Сейчас никто уже не говорит, что опыты *Дженера* были неэтичными. Возможно, через 20-30 лет терапия СК будет таким же привычным явлением как плановая вакцинация в наши дни, а на повестке дня будут стоять принципиально другие вопросы.

**Культуральные особенности.** Многие религии крайне негативно относятся к любым опытам с эмбрионами, абортивным материалом. Однако приверженцы этих религий могут отказаться от лечения с использованием данных технологий.

**Фармакоэпидемиология.** Поскольку СК используются не так давно, ещё не было широкомасштабных эпидемиологических и экономических исследований в этой области. Терапия СК весьма дорогостоящий вид лечения, эффективность и безопасность, которого пока не доказана.

**Региональные особенности.** Пока этические аспекты исследования СК вызывают больше вопросов, чем ответов. Причём этические проблемы, возникающие при использовании СК, на сегодняшний день остаются весьма серьёзными. В результате в разных странах различаются и подходы к использованию СК.

**В США** разрешено работать с уже существующими линиями эмбриональных стволовых клеток. Президентский указ ввёл ограничения на работу с ЭСК, полученными позже 9 августа 2001 г. Только линии, полученные до этой даты, могут быть использованы для федеральных фундаментальных исследований. Ситуация парадоксальная – раз уж клеточные линии имеются с ними надо работать, но пополнять не надо. В то же время клеточные линии невозможно содержать *in vitro* вечно. НИН (Национальные Институты Здоровья) утверждает, что около 70 различных линий соответствуют этому критерию. Письменное же указание НИН говорит об 11 линиях. Эти ограничения серьёзно мешают продвижению американской науки. По мнению Дэвида Т. Скаддена, директора Центра регенеративной медицины и технологии Массачусетской больницы: *«Ощущение отставания распространяется по всем лабораториям страны. Чрезвычайно жаль, что мы можем лишь читать о том, что этого добились за рубежом, – заявил этот учёный – Мы обязательно должны иметь возможность использования данной технологии в Соединенных Штатах».*

В то же время Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США выступило инициатором разработки стандартов забора, обработки, хранения распространения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эти стандарты были разработаны в результате совместных усилий – Американской ассоциации банков крови (AABB), FDA и Фонда для аккредитации терапии гемопоэтическими клетками (FАНСТ). В 2000 г. выпущено второе издание, озаглавленное Standards for Hematopoietic Progenitor Cell Services (Стандарты служб гемопоэтических клеток-предшественников [stem-cell]). Разработаны правила GTP (Good Tissue Practice), также регламентирующие процесс получения СК.

**В европейских странах** не выработано единого подхода к использованию СК. Законодательство в этой области варьирует от разрешения экспериментов с эмбриональными стволовыми клетками для терапевтического клонирования клеток больного человека, создания банков эмбриональных СК, создания и клонирования предимплантационных зародышей (до 14-го дня развития) для изолирования линий эмбриональных стволовых клеток (Великобритания, Бельгия и Швеция) до запрещения получения ЭСК (Германия, Швейцария). Во Франции разрешено работать с уже созданными линиями и получать новые линии с целью терапевтического клонирования органов и тканей больного человека. Хотя в Германии и Швейцарии закон запрещает получение эмбриональных стволовых клеток, но разрешает учёным работать с импортированными линиями эмбриональных СК, а также с эмбриональными СК животных и СК из тканей взрослого человека.

**В Канаде** запрещено получение эмбриональных стволовых клеток из ранних зародышей человека.

**В Японии** разрешены эксперименты с зародышами, остающимися после процедуры искусственного оплодотворения. Закон позволяет клонировать предимплантационные зародыши для выделения эмбриональных стволовых клеток и создания банков клеток-дериватов эмбриональных СК.



**В Индии и Китае** активно ведутся исследования как по получению линий эмбриональных стволовых клеток человека, так и выделению эмбриональных СК из других биоисточников, например, межвидовых клеточных гибридов.

Практически повсеместно запрещено лишь репродуктивное клонирование.

**В России** пока нет никаких законодательных ограничений на работы с эмбриональными стволовыми клетками с целью терапевтического клонирования. Юридических норм, определяющих статус предимплантационных зародышей, не существует. В настоящее время в Российской Федерации действуют ФЗ «**О трансплантации органов и (или) тканей человека**», «**О временном запрете на клонирование человека**», Приказ МЗ РФ №67 от 26.02.03, разрешающий практику искусственной фертилизации. Приказом Минздрава РФ №345 от 29 августа 2001 г. был создан экспертный совет по рассмотрению научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение. Советом была разработана «**Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения**». Согласно этой инструкции «...применение эмбриональных клеток человека должно ограничиваться экспериментальными моделями *in vitro* и *in vivo* на животных». Использование гемопоэтических СК разрешено, но разрешение на проведение 3-го этапа клинических исследований является прерогативой Минздрава России – его Экспертного совета и Комитета по Этике. Причём для получения разрешения на расширенное клиническое испытание клеточной терапии необходимо представление в Минздрав России материалов клинической апробации метода. Клиническая апробация проходит, вероятнее всего, в рамках научно-исследовательской работы крупных научных учреждений на небольшом количестве пациентов и одобряется Учёным Советом учреждения и Локальным Комитетом по Этике (ЛЭК). Процесс практического использования новых клеточных технологий разрешается только в учреждениях здравоохранения в соответствии с методиками лечения нозологий, имеющих разрешение Минздрава России. Приказом Минздрава РФ «**О развитии клеточных технологий в РФ**» от 25 июля 2003 г. №325 утверждены, в том числе, инструкция по выделению и хранению концентрата стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека и Положение «**О Банке стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека**». 29.05.2002 на заседании Президиума РАМН утверждена Отраслевая Программа «**Новые клеточные технологии – медицине**». В Программе составлен план фундаментальных и прикладных исследований с использованием СК, определены головные исполнители.

Несмотря на всё это использование СК не получило пока широкого признания. Для дальнейшего развития этой области медицины требуется:

- 1) совершенствование законодательной базы;
- 2) создание банков СК, оборудованных по правилам GTP;
- 3) обучение специалистов и совершенствование материальной базы клиник, поскольку сохранение и применение СК весьма сложный технологический процесс;
- 4) разработка чётких показаний и противопоказаний для применения СК.

Подводя итог, хотелось бы сказать, что использование СК является одним из перспективнейших направлений развития медицины XXI века. В то же время существуют весьма серьёзные проблемы, ограничивающие использование СК. Будем надеяться, что эти проблемы окажутся лишь «болезнями роста» использования СК в практической медицине.

**Заключение.** Представители израильской компании Gamida-Cell выступили 23 мая 2004 г. в «The Independent» с заявлением о том, что они уже близки к завершению работ над пуском первого коммерческого продукта в области стволовых клеток. На состоявшейся в Эдинбурге конференции биотехнологов представители компании объявили о том, что они обладают уникальной запатентованной технологией и будут готовы представить продукт к

2006 г. Независимые источники оценивают рынок подобных продуктов в 30 миллиардов долларов. Продукт Gamida-Cell, получивший название «StemEx», основан на технологии расширенной терапии стволовыми клетками, при которой тело получает достаточно стволовых клеток, чтобы простимулировать регенерацию костного мозга или ткани определённого органа. По заявлениям самих авторов продукта, уникальной является способность «StemEx» стимулировать культуры стволовых клеток к разрастанию вплоть до тысячекратного, что увеличивает шансы имплантата на успех в случае применения ко взрослым людям; к тому же, планируется, что технология «StemEx» будет работать не только с клетками пуповинной крови, но и с клетками обычной крови, и производить при этом в 80 раз больше стволовых клеток, чем любой другой из существующих методов.

## **Глава 11.**

### **Исследования на военнослужащих**

**Введение.** Условия военной службы для военнослужащих срочной службы в большинстве своём экстремальны отчасти в силу того, что призыв на воинскую службу носит обязательный характер, без учёта потребностей и желаний призывников. Кроме того, призыв в большинстве случаев приходится на возраст 18 лет, который расценивается как подростковый с целым рядом вытекающих из этого особенностей.

В своё время привлечение военнослужащих к клиническим исследованиям было широко распространено в силу известных причин (контролируемый рацион питания, наличие субъектов для диспансеризации, доступность исследуемого). Однако позже этические институты, озабоченные вопросом отношения к людям-участникам испытаний, признали факт, что сама по себе служба в Вооружённых Силах (ВС) может сделать получение добровольного, информированного согласия сложным или невозможным. В результате действующий в России закон «**О лекарственных средствах**» запретил проведение клинических испытаний лекарственных средств на военнослужащих.

И всё же, если военнослужащему требуется лечение или профилактическое вмешательство, то встаёт вопрос о справедливости, равных гражданских правах и доступа к современным методам лечения и профилактики. Это особенно важно, если речь идёт о тяжёлых или социально опасных заболеваниях.

В настоящей Главе обсуждается важнейший вопрос: *«Этично ли проведение биомедицинских исследований на военнослужащих?»* Достаточно ли доказать эффективность нового метода лечения или профилактики на гражданском населении, а затем применять его в Вооружённых Силах, или необходимы дополнительные исследования на достаточно специфичной группе.

Мы поднимаем очевидную проблему – юридические, методологические и этические вопросы исследований на особо уязвимой группе населения – военнослужащих.

По установившейся традиции клинические исследования лекарств на военнослужащих проводятся по завершении аналогичных испытаний среди гражданских лиц. Дальнейшее подтверждение, а в ряде случаев и разработка безопасной и эффективной фармакотерапии и профилактики у военнослужащих требует проведения исследований исключительно с их участием. Отсутствие научно-исследовательской работы в этой области может подвергать военнослужащих ещё большему риску, чем риск исследования. В то же время, научная ценность получаемых результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого испытуемого. Прогресс в лечении и профилактике болезней у военнослужащих не может быть достигнут без проведения исследований в этой группе. Этическим аспектам и законности проведения клинических исследований на военнослужащих посвящена данная Глава.

**Научные проблемы клинических исследований.** Применение принципов доказательной медицины при планировании новых исследований и выработке рекомендаций для практической медицины показало необходимость критической переоценки уже имеющихся сведений. При таком подходе выяснилось, что количество исследований на военнослужащих, проведённых в соответствии с нормами GCP, оказалось ничтожно малым, хотя имеется несколько исключений.

*Пример 31*

#### **Клинические исследования на военнослужащих**

*Во Франции – исследование препарата ИРС19 проводилось на моряках подводниках. В США – исследование профилактической эффективности азитромицина – на рейнджерах специальных подразделений ВМС, а в исследование противопневмококковой вакцины включаются все призывники армии США. В России – проведение химиопрофилактики азитромицином вспышек внебольничных пневмоний среди молодого пополнения ВС РФ.*

По-видимому, имеет смысл более детально изучить накопленный опыт, чтобы избежать уже известных ошибок и найти наилучшие пути их преодоления.

#### **Методологические проблемы клинических исследований, специфичные для военного коллектива.**

- 1) *Во-первых, скученность проживания* способствует высокому уровню заболеваемости острыми инфекциями нижних дыхательных путей. Наглядным примером служат вспышки внебольничной пневмонии, когда заболеваемость достигает 200%. В то же время среди лиц сравнимого возраста этот показатель не превышает 2-4%.
- 2) *Во-вторых, гетерогенность популяции.* Формирование групп происходит из прибывающих по призыву или по контракту лиц из различных регионов. Это создаёт сложность, например, в переносе локальных данных о чувствительности микроорганизмов – потенциальных возбудителей пневмонии, на популяцию, где происходит смешение микрофлоры различных регионов. Следовательно, нельзя сделать однозначный вывод об эффективности (имеется в виду и фармакоэкономическая эффективность) какого-либо антибактериального препарата без оценки на конкретном коллективе.
- 3) *В-третьих, ограниченный срок существования групп.* Создаются существенные трудности в определении отдалённых последствий воздействий и конечных показателей. Максимальный срок отслеживания результатов у военнослужащих по призыву не превышает двух лет. Частые перемещения по подразделениям прерывают процесс наблюдения, ограничивая возможность полноценного сбора результатов.
- 4) *В-четвёртых, узкий возрастной диапазон* не позволяет определить стратегию профилактики и лечения для общей популяции, поэтому такие исследования не имеют большого значения для здравоохранения в целом. С другой стороны, полученные в несопоставимой популяции результаты не имеют права быть перенесёнными, без дополнительного анализа, на военнослужащих.
- 5) *В-пятых, особые условия труда и быта.* Во время прохождения службы на военнослужащего могут воздействовать различные факторы, которые не встречаются в повседневной жизни. Их влияние на организм иногда трудно предугадать.

Таким образом, исследования на военнослужащих можно инициировать и проводить через Комитет по Этике (КЭ) только в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на гражданской популяции. До начала исследования следует полностью уточнить, важны ли предполагаемые результаты, проводились ли подобные исследования, какие при этом получены результаты и есть ли необходимость проводить подобные исследования.

**Юридические проблемы.** Этические проблемы при проведении клинических исследований с участием военнослужащих тесно связаны с существующим законодательством. Статус военнослужащих есть совокупность прав, свобод, гарантированных государством, а также обязанностей и ответственности военнослужащих, установленных Федеральным законом *«О статусе военнослужащих»*, федеральными конституционными законами, федеральными законами и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации. Военнослужащие обладают правами и свободами человека и гражданина с некоторыми ограничениями, установленными рядом перечисленных законодательных актов.

Нам неизвестны внутриведомственные документы, регламентирующие проведение клинических исследований на военнослужащих. Поэтому правовой основой для клинических исследований являются международные и общегосударственные документы:

- *Хельсинкская Декларация* (пересмотр 2000 г.);
- *Конституция РФ*;
- *Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан* от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- ФЗ от 27 мая 1998 г. №76-ФЗ *«О статусе военнослужащих»*;
- ФЗ от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ *«О лекарственных средствах»*;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 *«Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ»* (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.).

Начнём анализ законности и этичности проведения исследований с привлечением военнослужащих с рассмотрения ст. 16 ФЗ *«О статусе военнослужащих»* (Право на охрану здоровья и медицинскую помощь). Она в частности гласит: *«Охрана здоровья военнослужащих обеспечивается созданием благоприятных условий военной службы, быта и системой мер по ограничению опасных факторов военной службы, проводимой командирами во взаимодействии с органами государственной власти...»*. В данном случае Закон подразумевает применение разнообразных мероприятий. Представляется, что это не только меры техники безопасности, но и другие, в том числе и фармакологические вмешательства, заключающиеся, например, в проведении плановой вакцинации и экстренной химиопрофилактики, проводимой в эпидемиологически неблагоприятных условиях.

Дальнейший анализ законодательной базы, в частности ст. 43 *«Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»* позволяет сделать вывод, что доброволец может быть включен в исследование только после подписания информированного согласия. Любое биомедицинское исследование с привлечением человека в качестве объекта может проводиться после получения письменного (а в некоторых случаях и устного) согласия. Общие этико-правовые принципы предусматривают, что добровольцы не должны иметь служебной или иной зависимости от лиц, связанных с проведением испытаний и (или) заинтересованных в их результатах. Запрещается убеждение с помощью материальных и административных механизмов. Информация об исследовании должна быть передана на доступном для понимания языке, содержать полную и точную информацию, позволяющую осуществить своё право принятия решения.

Далее в ст. 40 ч. 7 закона *«О лекарственных средствах»* мы сталкиваемся с непреодолимым пока препятствием. Статья гласит о запрещении клинических исследований лекарственных средств:

- *«...на военнослужащих;*
- *беременных, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных, когда необходимая информация может быть получена только при исследованиях лекарственных средств на беременных и когда полностью исключён риск нанесения вреда беременной и плоду...»*

Казалось бы, какое отношение имеет второй пункт к рассматриваемому вопросу. Но его мы привели не случайно. Законодательство всё же позволило проводить исследования на особо «чувствительных» группах лиц, если экстраполяция результатов с общей популяции будет некорректной в силу специфического состояния организма. То же самое можно предположить и для других вмешивающихся и нехарактерных для других популяций факторов. Особые условия проживания и деятельности военнослужащих не могут быть воспроизведены в общей популяции, а если и могут, то, вряд ли кто воспользуется такой возможностью.

Надёжная защита прав включаемого в исследование определяется и международными нормами, в частности *Хельсинкской Декларацией*. В соответствии с ней каждый испытуемый должен быть проинформирован о целях, методах, предвидимых выгодах и возможном риске исследования, а также уведомлён о своём праве *отказаться* от участия в исследовании и в любое время прервать своё участие в эксперименте. В то же время *Хельсинкская Декларация* гласит: «*Национальный закон может одобрить проведение исследования на инвалидах, которое не принесёт прямой пользы для их здоровья, в том случае если исследование полезно для лиц той же категории и когда такой же результат не может быть получен у лиц, не принадлежащих к данной категории*». Как видно, этические нормы предусматривают проведение исследований с включением другой социально уязвимой категории, если невозможно добиться переносимого результата на иной выборке.

Человек может принять участие в нетерапевтическом исследовании, если участие в исследовании имеет не более чем минимальный риск и не противоречит интересам личности. С точки зрения философии, этично разрешить военнослужащему принять участие в исследовании только в том случае, если оно несёт только минимальный риск – не больший, чем ожидается в обычных условиях.

При изменении *ст. 40 Закона РФ «О лекарственных средствах»*, создании правовой базы, разрешающей проведение биомедицинских исследований на военнослужащих, появится возможность защиты их прав. При этом важно учесть всю специфику военной службы и дать чёткие, понятные и вместе с тем жёсткие правила, которые сделают невозможными злоупотребления в данной сфере. В основе такой работы должен находиться принцип *справедливости, самостоятельности, уважения, соблюдения прав личности и законных интересов* военнослужащих на охрану здоровья и медицинскую помощь. Если такие изменения будут приняты в законодательстве РФ, то необходимо рассмотреть возможные защитные механизмы, ограничивающие злоупотребления в данной области.

**Роль Комитета по Этике (КЭ).** При исследованиях на военнослужащих важнейшими целями работы КЭ являются:

- защита здоровья и прав военнослужащих;
- оценка научной и клинической обоснованности исследования и важности предполагаемых результатов.

При рассмотрении Протоколов (Программ) исследований, проводимых на военнослужащих, должны присутствовать специалисты, компетентные в вопросах этики и психологии военной службы.

**Этические вопросы.** *Как определить, что исследование необходимо проводить на военнослужащих?* Мы рекомендуем исследователям и КЭ задаться четырьмя вопросами:

- 1) Обосновано ли биомедицинское исследование, важны ли предполагаемые результаты и будут ли получены ответы на поставленные вопросы?
- 2) Не являются ли достаточными результаты, полученные на гражданском населении?
- 3) Допустимы ли риск и нагрузки, которым будут подвергнуты участники исследования?
- 4) Не нарушаются ли права субъектов исследования при получении согласия?

Первый вопрос относится к биомедицинским исследованиям в целом; три других особенно важны при исследованиях на военнослужащих.

**Набор участников исследования.** Биомедицинские исследования на военнослужащих можно инициировать лишь в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на других социальных группах. Исследования методов профилактики и терапии должны проводиться только на тех группах пациентов, для которых эти методы разрабатываются. Набор пациентов должен основываться на добровольном согласии. Расходы по возмещению ущерба здоровью должны быть компенсированы компанией-спонсором или страховой компанией. Все другие методы вознаграждения в данной популяции следует **ЗАПРЕТИТЬ**. Не следует привлекать к биомедицинским исследованиям военнослужащих, отбывающих наказание (например, находящихся на гауптвахте или в дисциплинарных батальонах).

Особенности военной службы и защиты военнослужащих могут обусловить дополнительные ограничения: КЭ может потребовать присутствие независимого юриста (адвоката) в момент подписания Информированного Согласия.

**Концепция Информированного Согласия военнослужащего.** Военнослужащий должен участвовать в принятии решения и всегда предоставлять своё согласие, когда это допустимо. Доктрина Информированного Согласия (ИС) напоминает нам об уважении прав личности на полную и точную информацию, позволяющую осуществить своё право принятия решения.

Поскольку Согласие содержит решение на предполагаемое вмешательство, оно выражает нечто личное и тот, кто принимает решение, отвечает, основываясь на собственных убеждениях и ценностях. Военный врач несёт юридические и этические обязательства перед исследуемым военнослужащим.

Вопрос, касающийся самостоятельности принятого решения, по-видимому, наиболее сложный. Настоящее широкое обсуждение проблемы получения информированного согласия у военнослужащего направлено, прежде всего, на защиту его прав. *Нюрнбергский кодекс* 1947 г. гласит, что «...согласие должно быть получено от самого участника исследования и что исследователи должны лично убедиться в том, что никакого необоснованного риска не существует».

При проведении биомедицинских исследований на военнослужащих, так же как и в процессе их лечения, основополагающим принципом является максимально возможное вовлечение и активное участие пациента в процессе принятия решения. Определённые трудности заключены в самом процессе получения согласия на включение военнослужащих в исследовательскую Протокол (Программу). Проблема связана не столько с уровнем сложности полученных сведений, сколько с тем, в какой степени данная информация, при этом ясно представленная, может быть понята. Этот процесс осложняется ещё и тем, что для принятия решения требуется определённое время, что может оказаться совершенно неприемлемым в случае острых заболеваний.

В процессе получения ИС военнослужащего должны присутствовать следующие обязательные элементы:

- соответствующие развитию сведения для понимания природы состояния, требующего вмешательства;
- сведения о характере вмешательства и возможных благоприятных и неблагоприятных последствиях;
- оценка понимания ситуации и факторов, влияющих на ответ (в том числе, не было ли оказано неподобающего давления для получения согласия);
- просьбу к пациенту выразить его готовность принять предлагаемые меры. В связи с этим необходимо отметить, что никто не должен выяснять взгляды больного без намерения серьёзно их взвесить (принять во внимание);

- в ситуации, когда процедура должна быть проведена, несмотря на возражения со стороны больного, ему необходимо сообщить об этом факте, не вводя в заблуждение о значении его точки зрения.

Получение Согласия военнослужащего – это интерактивный процесс, при котором стороны делятся информацией и её оценкой и принимают совместное решение. Это ни в коем случае не должно превратиться в ещё один бюрократический механизм в виде «обязательной» формы согласия.

Возможны клинические ситуации, когда больной отказывается от вмешательства. Врач должен уважать желание личности не участвовать в исследовании. Давление и принуждение являются недопустимым и противоречат **Конституции РФ** в части свобод и прав человека. Пациент, подписав информированное согласие, в дальнейшем может отказаться от вмешательства. Наиболее часто это бывает в случае, когда вмешательство не несёт прямой выгоды для него. К мнению участника исследования важно отнестись с полным уважением и пониманием и дать ему время обдумать своё решение.

**Возможная форма Информированного Согласия военнослужащего, соответствующая существующему российскому законодательству.** По нашему мнению, формулировка ИС военнослужащего на его участие в биомедицинском исследовании должна основываться на общегражданских принципах «неограничения прав и свобод» и может быть представлена в следующем виде.

**Пример 32**

### **Форма информированного согласия военнослужащего**

#### **ИНФОРМАЦИЯ**

Номер и название Протокола (Программы) исследования \_\_\_\_\_

Ф. И. О. исследователя \_\_\_\_\_

Адрес и контактная информация исследователя: \_\_\_\_\_

Название исследования: \_\_\_\_\_

Эта информация может содержать слова и медицинские термины, которые будут Вам непонятны. Пожалуйста, попросите врача объяснить Вам всё, что Вы не смогли понять.

1. Описание/цель исследования (описываются цели, задачи, материалы и методы исследования). Обязательно указывается, что исследование одобрено локальным или Национальным Комитетом по Этике.

2. Риск, связанный с участием в исследовании (описываются возможные нежелательные реакции от применяемых процедур, возможный дискомфорт при проведении диагностических и лечебных процедур и другие неблагоприятные воздействия, которые могут возникнуть в ходе исследования).

Преимущества участия в исследовании (описывается предполагаемое положительное влияние на здоровье лечебного препарата, процедуры, объём врачебной и диагностической помощи).

3. Конфиденциальность участия в исследовании и доступ к медицинской документации (описываются условия конфиденциальности и условия доступа к медицинской документации добровольца).

4. Соответствие законодательству (отмечаются нормативно-правовые акты, в соответствии с которыми проводится данное исследование).

5. Права участника исследования на информацию (доводятся до исследуемого в сочетании с определением круга лиц, от которых он может получить информацию о своём правовом статусе).

6. Добровольность участия и право на прекращение участия в исследовании (сообщается о добровольности участия и возможности выхода из исследования без указания причин, а также о том, что отказ от участия в исследовании не повлечет за собой каких-либо санкций или потерь преимуществ, которые военнослужащий имел бы в другом случае).

**Оценка риска и пользы.** При оценке возможной пользы от исследовательского вмешательства КЭ должен рассмотреть возможные различия в состоянии здоровья потенциальных субъектов. Например, потенциальный субъект может являться нормальным, здоровым или страдающим заболеванием, которое будет иметь тяжелые последствия (например, ВИЧ-инфекция или интоксикация свинцом). Таким образом, КЭ должен принимать во внимание текущее состояние здоровья военнослужащего и оценивать перспективу ухудшения этого состояния без исследовательского вмешательства.

**Степень риска,** которая допустима в исследованиях на военнослужащих, пока остаётся спорным вопросом.

**Категории исследований по соотношению риск/польза.** Можно определить четыре категории исследований с привлечением военнослужащих, отличающиеся в зависимости от уровня риска и пользы:

- 1) исследование с риском не более чем минимальным;
- 2) исследование с более чем минимальным риском, но с перспективой прямой пользы для испытуемого. Исследование, относящееся к этой категории, одобряется в следующих случаях:
  - риск оправдывается ожидаемой пользой для субъекта;
  - соотношение риска/польза, по меньшей мере, является столь же благоприятным, как и при любом другом возможном подходе;
- 3) исследование с риском более чем минимальным, без перспективы прямой пользы для испытуемых, но направленное на обобщение знаний о данной патологии. Исследования, относящиеся к этой категории, одобряются в следующих случаях:
  - риск незначительно превышает минимальный риск, с которым испытуемые сталкиваются при обычном лечении;
  - исследование, скорее всего, даст возможность обобщения и углубления знаний в области исследуемой патологии, что будет иметь большое значение для испытуемых и других пациентов в будущем;
- 4) исследование, на проведение которого в ином случае получить согласие невозможно, но которое даёт шанс понять, предупредить, или смягчить серьёзную проблему, отрицательно воздействующую на здоровье или благосостояние военнослужащих. Исследование может быть одобрено при условии, что КЭ примет решение, что исследование даёт возможность углубить понимание, разработать меры по предотвращению или смягчению серьёзной проблемы, отрицательно воздействующей на здоровье и благополучие военнослужащих. КЭ должен также прийти к выводу о том, что исследование будет осуществляться в соответствии с правильными этическими принципами.

**I фаза испытания лекарственных средств.** Вопрос о I фазе испытаний лекарства заслуживает особого рассмотрения. Обычный подход к проведению исследований лекарственных средств заключается в том, что вначале исследования осуществляются на животных, затем на взрослых, детях старшего и только потом на детях младшего возраста. Однако в некоторых случаях невозможно получить необходимую информацию на основе исследований на других социальных группах. Более того, при некоторых заболеваниях, характерных только для военнослужащих (например, космонавтов, лётчиков, подводников), может потребоваться проведение исследований с привлечением именно этих категорий военнослужащих, с самого начала, без получения информации по другим популяционным группам. В таких случаях исследования могут быть оправданными.

Если КЭ одобряет проведение I фазы испытаний лекарства на военнослужащих, то в информированном согласии должны быть указаны данные о том, что известно относительно вероятности и степени возможной пользы и риска, которую может принести новый метод лечения. Прежде всего, необходимо рассмотреть возможную степень риска. В противоположность минимальному риску исследования существует результат, полезный как для его участников, так и для других военнослужащих, которым в будущем помогут полученные данные.

Если гипотеза, на которой базируется исследование, хорошо обоснована, то, по крайней мере, у половины пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании может быть получен хороший эффект, в то время как в группе контроля не будет ухудшения по сравнению с ситуацией, когда исследование не проводилось бы вовсе.



**Минимизация риска.** Для минимизации риска необходимо:

- проанализировать и использовать все доклинические данные и данные по клинической безопасности исследуемых методов;
- организовать исследования с учётом рациональной минимизации количества участников и исследовательских процедур;
- проводить исследования в аккредитованных медицинских центрах, имеющих признанный опыт проведения клинических испытаний, в том числе у военнослужащих.

**Снижение риска развития негативных эмоций у военнослужащих, принимающих участие в биомедицинских исследованиях.** Для снижения риска развития негативных эмоций необходимо:

- составить Протоколы (Программы) исследования, принимающие во внимание потребности и особенности военнослужащих;
- организовать исследовательские центры, предусматривающие наличие медицинского персонала, компетентного в медицинских и психосоциальных вопросах;
- обеспечить наличие комфортабельной обстановки в военно-медицинском учреждении;
- уменьшить состояние дискомфорта, вызванное исследовательскими процедурами, за счёт опытного персонала, местной анестезии при введении внутривенного катетера, использования постоянных катетеров, вместо регулярных венопункций, рациональной минимизации количества инвазивных процедур;
- предпочтительно использование высокоинформативных неинвазивных методов диагностики.

**Полезность.** Положительный эффект исследования может включать:

- прямую пользу для военнослужащих, участвующих в исследованиях;
- получение более широких сведений о заболеваниях и методах лечения.

**Этап принятия решения Комитетом по Этике.** Прежде всего, КЭ должен определить, является ли привлечение военнослужащих в качестве группы для исследования необходимым или обусловлено лишь фактором удобства для исследователя.

Основной вопрос, касающийся привлечения военнослужащих к исследованиям, всегда заключался в том, действительно ли у них есть возможность свободного выбора относительно участия, или же ситуация, в которой они находятся, лишает их возможности свободно выбирать. Второй вопрос касается того, возможно ли в казарме или в полевых условиях сохранять конфиденциальность относительно участия в исследовании и надлежащим образом сохранять полученные данные.

В дополнение к проблеме принуждения и неоправданного стимулирования привлечение военнослужащих к исследованию поднимает *вопрос о нагрузке и пользе*. Военнослужащие не должны ни подвергаться неоправданной нагрузке и не должны лишаться возможной пользы от участия в исследовании. Права военнослужащих на самоопределение (самостоятельность) не должны ограничиваться в большей степени, чем это требуется соответствующими Законами и Уставом ВС. КЭ, не имея на то оснований, не должен исходить, из допущения о том, что у потенциального участника исследований – военнослужащего – ограничена способность по принятию самостоятельного решения относительно участия в биомедицинском исследовании. В той мере, насколько военнослужащие могут добровольно выражать своё согласие, у них должна быть возможность участвовать в потенциально полезном исследовании.

Другой вопрос – *этично ли платить военнослужащему за участие в исследовании, и если «Да», то сколько?* При проведении исследований вне ВС считается этичным осуществлять плату испытуемым за участие в исследовании в той мере, насколько это связано с дискомфортом или неудобством. Оплата военнослужащим по тем же ставкам, как и гражданским лицам, может рассматриваться как неоправданное влияние. С другой стороны, оплата военнослужащим лишь части того, что было бы заплачено гражданским лицам, может рассматриваться как эксплуатация. По этому поводу есть предложение о том, чтобы исследователи платили военнослужащим столько же, сколько и гражданским лицам. Но сумма эта должна поступать в общий фонд, который можно использовать на образовательные или восстановительные цели (отдых, восстановление и охрана здоровья), которые определялись бы самими военнослужащими, а не командованием.

Наконец, в ВС очень сложно сохранять *конфиденциальность*. Прежде чем КЭ даст одобрение на проведение исследования, он должен оценить гарантии того, что необходимая конфиденциальность может и будет обеспечена, так что риска от участия в исследовании у военнослужащих не будет.

Военнослужащие как группа должны быть защищены от привлечения к исследованиям, информация по которым может быть получена и другим способом. Но они же должны иметь доступ к клиническим испытаниям инновационных методов лечения и профилактики.

Итак, в качестве субъектов исследования военнослужащие могли бы привлекаться только для определённых видов исследований:

- *с риском не более чем минимальным* возможных причин, воздействия и процессов, связанных с пребыванием в ВС;
- *определённых условий*, воздействующих на военнослужащих как на социальную группу;
- *с применением средств профилактики и/или*

КЭ несёт дополнительную ответственность при анализе Протокола исследования с привлечением военнослужащих. Он должен определить, что:

- возможные преимущества от участия в исследовании не станут решающим фактором при принятии решения относительно участия военнослужащих;
- риски от участия в исследовании сопоставимы с рисками для гражданских лиц;
- процедура отбора субъектов исследования является беспристрастной и независимой от вмешательства командования или сослуживцев.

Биомедицинское исследование на военнослужащих может рассматриваться КЭ как приемлемое если:

- необходимые данные не могут быть получены на других группах пациентов;
- исследование рационально спланировано с учётом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о заболеваниях, характерных для военных;
- исследование базируется на основе лабораторных данных или данных предшествующих клинических испытаний в другой группе. Таким образом, ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур;
- исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;

- испытуемым или их законным представителям (например, матерям) предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного, добровольного и ИС.

В целом законодательство РФ пока запрещает проведение биомедицинских исследований и тестирование лекарств на военнослужащих, хотя если военнослужащему требуется медицинское лечение и сам военнослужащий по состоянию здоровья подходит для экспериментальной терапии, возможно привлечение его к биомедицинским исследованиям, одобренным КЭ.

**Заключение.** При проведении биомедицинских исследований на военнослужащих часто применяют методы терапии и профилактики, подтвердившие эффективность только на гражданском населении или даже не прошедшие процедуры исследования в связи с отсутствием в обычной популяции ситуаций, характерных для организованных военных коллективов. Если данные, полученные у гражданского населения, показывают однозначное преимущество оцениваемого вмешательства, то: *«Имеет ли мы право повторять такое исследование?»* Такая дилемма каждый раз встаёт перед исследователями. Следует понимать, что эффективность одного вмешательства в разных популяциях может оказаться различной, поэтому один из путей достижения цели сохранения здоровья военнослужащих лежит через проведение клинических исследований, выполняемых исключительно в соответствии с принципами добросовестной клинической практики.

# ЧАСТЬ IX

## ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ НА БИОМОДЕЛЯХ И НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Выполнение биомедицинских исследований фармакологических препаратов, испытание медицинских инструментов, приборов и аппаратов, новых инвазивных (хирургических) способов лечения больных требует обязательного предварительного определения их безопасности для человека путём организации доклинических испытаний и тестирования. Наиболее часто доклиническое тестирование осуществляется в опытах на лабораторных животных. Вместе с тем, некоторые виды доклинических исследований, в частности при разработке и обосновании новых способов оперативных вмешательств (например, приходится моделировать и выполнять на трупах людей, органокомплексах и отдельных органах (анатомических препаратах). Эти виды биомедицинских исследований направлены прежде всего на расширение научной базы данных о норме и патологии развития человека, а также на оценку безопасности, эффективности или полезности медицинского продукта, процедуры или воздействия. Следует также принять во внимание учебные задачи медицинских вузов (ВУЗ) и специальных средних учебных заведений (медицинских училищ), где учебными планами и программами предусмотрена обязательная учебная практика, направленная на освоение практических навыков, инвазивных медицинских процедур, неотложных хирургических операций, необходимых при оказании помощи, особенно в экстремальных ситуациях. Овладение этими приёмами может быть обеспечено только при условии организации систематической работы студентов и учащихся на трупах людей, а также выполнения учебных и экспериментальных операций на крупных лабораторных животных. К сожалению, в настоящее время, данные задачи учебного процесса не имеют альтернативного решения. Кроме того, с точки зрения осуществления главной задачи образовательного учреждения медицинского профиля – подготовки квалифицированных специалистов, владеющих основными мануальными навыками, инвазивными манипуляциями и хирургическими приёмами для оказания неотложной медицинской помощи – выполнение обучающимся предусмотренного программами практикума на трупах людей и на лабораторных животных следует рассматривать как способ тестирования учащегося на предмет его подготовленности к самостоятельной практической работе в клинических условиях. Такие занятия не могут быть заменены ни изучением компьютерных моделей, ни работой на муляжах и специальных тренажерах, которые являются весьма дорогостоящими и ценными, но всё-таки вспомогательными средствами обучения. Только систематическая работа на реальных биологических объектах может обеспечить будущим врачам детальное знание структуры человеческого тела во всём многообразии возрастной, индивидуальной и половой изменчивости, свободное владение техникой разъединения и соединения тканей, остановки кровотечения, управления дыханием и другими функциями организма.

Знания возникают из опыта и основываются на наблюдениях.

Вместе с тем, признавая необходимость использования трупного материала и лабораторных животных для образовательного процесса и научно-исследовательской работы, следует руководствоваться определенными требованиями и соблюдать условия, в наиболее общей форме, изложенные в **Хельсинкской Декларации** Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА).

К числу основных положений, вытекающих из содержания этого документа, могут быть отнесены следующие:

- при проведении биомедицинских исследований или при решении учебно-методических задач с использованием биологических объектов (трупов или органов людей) и лабораторных животных должны строго соблюдаться правовые и этические нормы;
- эксперимент должен быть спланирован на основе углублённого изучения проблемы по данным литературы;
- эксперимент должен быть тщательно обоснован и направлен на получение результатов, не достижимых другими методами;
- при проведении экспериментов на животных должны быть приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий или повреждений;
- эксперимент должен осуществляться квалифицированными специалистами, а обучение проводится под руководством квалифицированных преподавателей;
- на всех этапах научно-исследовательской или учебной работы должен быть обеспечен максимальный уровень внимания и мастерства как организаторами, так и всеми участниками процесса;
- должны соблюдаться меры предосторожности, обеспечивающие безопасность персонала и исключаяющие возможное отрицательное влияние на окружающую среду.

Как видно из изложенного, в перечисленных положениях тесно сочетаются, с одной стороны, требования обеспечения высокого качества учебного и научного процессов, с другой – необходимость соблюдения этических норм и гуманного отношения к объектам изучения. Ответственность за соблюдение этих принципов полностью несёт руководитель (организатор) соответствующего вида деятельности, а контроль осуществляется Комитетом по Этике (КЭ) учебного или научного учреждения.

За последние годы как в нашей стране, так и на международном уровне появились новые законы и постановления, являющиеся правовой основой для выполнения научно-исследовательских работ и осуществления учебного процесса с использованием биологического материала и экспериментальных животных:

- Федеральный Закон (ФЗ) «**Закон о погребении и похоронном деле**», 1995 г.;
- ФЗ «**Семейный кодекс РФ**», 1995 г.;
- ФЗ «**Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан**», 1993 г.;
- ФЗ «**Закон РФ о трансплантации органов и (или) тканей человека**», 1992;
- *Хельсинкская Декларация*, 2000 г.;
- *Директивы Европейского Сообщества* и др.

Несмотря на это, законодательная регламентация использования биологических материалов для клинических, научных и учебных целей не полностью устраняет имеющиеся противоречия. Так, например, как считает *В.Л. Попов* (1999 г., 2000 г.), изложенная в **ст. 9** закона РФ «**О трансплантации органов и (или) тканей**» (1992 г.) «презумпция согласия» является односторонней, обеспечивает интересы, главным образом, государственных учреждений (хотя и во имя больных людей), не полностью учитывает права личности, злоупотребляет сложным психологическим состоянием, в котором находятся близкие умершего в ближайшие часы и дни после смерти. Следует согласиться с мнением *С.Г. Стеценко* (2000 г.), что правовые, морально-этические и общемедицинские аспекты изъятия биологического материала и его использования для клинических, научных и учебных целей требуют дальнейшей разработки с последующими предложениями по усовершенствованию законодательства.

## **Медико-биологические исследования и учебные занятия с использованием трупов людей, органокомплексов и отдельных органов человека**

*Критерии необходимости использования биологического материала для учебных и научных целей:*

- отсутствие адекватных замещающих способов изучения предусмотренных учебной программой вопросов строения (анатомии) тела человека во всем многообразии половой, возрастной и индивидуальной изменчивости;
- невозможность обучить другими способами обращению с реальными биологическими тканями, визуальной и тактильной верификации органов и тканей, являющихся объектом врачебного воздействия;
- определение степени овладения учащимся практическими навыками:
  - (тестирования) в условиях моделируемой на биологическом объекте,
  - ситуации без риска нанесения вреда живому человеку;
- разработка и анатомическое обоснование новых оперативных доступов и приемов как одного из обязательных этапов доклинического испытания хирургического способа лечения;
- изучение морфологических изменений в организме человека, вызванных патологическим процессом, травмой или другими причинами.

**Правовая основа.** Согласно разъяснению Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ, вопрос обеспечения учебного процесса трупным материалом может быть решён местными административными органами здравоохранения на основании Законов РФ «**О погребении и похоронном деле**» и «**О браке и семье**» путём заключения договоров с соответствующим патологоанатомическим бюро или лечебно-профилактическими учреждениями, имеющими в своём составе морги (патологоанатомические отделения). Аналогичные договоры могут быть заключены с администрацией домов престарелых или интернатов, состоящих в ведении Департамента социальной защиты населения. При этом может быть разрешена передача неостребованных трупов, т.е. тел умерших, у которых отсутствуют супруг(а), близкие родственники, иные родственники либо законные представители, или при невозможности осуществления ими погребения, а также при отсутствии иных лиц, взявших на себя обязанность осуществить погребение (*ст. 12 «Закона РФ о погребении и похоронном деле»*).

Условия и порядок изъятия биологических объектов (органов, тканей) как у доноров, так и у трупов определены в законе РФ «**О трансплантации органов и (или) тканей человека**» (1992 г.), который опирается на основные достижения современной науки. Важнейшим моментом при изъятии органов или тканей у трупа является положение о презумпции согласия на их забор. В законе (*ст. 8-9*) указывается: «*Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкий родственник или законный представитель заявили о своём несогласии изъятия его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту*».

Следует подчеркнуть, что операция посмертного изъятия органов и тканей для клинических, учебных или научных целей не должна препятствовать диагностике при последующей патологоанатомической или судебно-медицинской экспертизе трупа или приводить к обезображиванию трупа (*Приказ МЗ РФ №407 от 10.12.96*). В соответствии с этим приказом изъятие органов, тканей и частей трупа, в том числе с повреждениями и другими особенностями, для научных и учебно-педагогических целей допускается только после окончания секционного исследования.

Образовательное (научно-исследовательское) учреждение, получающее в соответствии с договором биологический материал, гарантирует выполнение следующих обязательств:

- оформление в органах ЗАГСа гербовых свидетельств о смерти на основании выданных в ЛПУ врачебных свидетельств о смерти и имеющегося документа, удостоверяющего личность умершего;
- обеспечение кремации трупов после использования в учебном процессе или научной работе (через специализированное производственно-бытовое государственное предприятие);
- беспрепятственную выдачу переданного тела умершего родственникам, появившимся в результате длительного розыска, или в тех случаях, когда близкие изменили своё первоначальное решение об отказе от погребения.

**Этические принципы.** Трупный материал может быть использован исключительно для обеспечения учебного процесса или в научных целях.

В законе РФ «*О погребении и похоронном деле*» (1993 г.) говорится об уважении к волеизъявлению человека, о достойном отношении к его телу после смерти. В частности, в **ст. 5** указано: *«Действия по достойному отношению к телу умершего должны осуществляться в полном соответствии с волеизъявлением умершего, если не возникли обстоятельства, при которых исполнение волеизъявления умершего невозможно, либо не установлено законодательством Российской Федерации».*

В соответствии со сказанным, выполнение любых видов работы на биологическом материале ведётся под руководством (наблюдением) квалифицированного специалиста (преподавателя, научного сотрудника, руководителя научного исследования).

Учащиеся и обслуживающий персонал (санитары, препараторы, лаборанты и другие лица), допускаемые к работе на трупном материале, должны быть проинструктированы о необходимости уважительного отношения к останкам человека, а также о соблюдении правил санитарной и производственной безопасности.

При проведении научных исследований и учебной работы применяется метод кодирования, исключающий персонификацию объекта исследования. При необходимости сохранения материала в течение продолжительного времени бальзамирование (консервация) должно осуществляться специально подготовленным персоналом. Хранение трупов и биологических образцов производится в особых помещениях, оснащённых необходимым оборудованием. Посещение хранилищ посторонними лицами категорически воспрещается. Фотографирование помещений и производственных процессов не разрешается.

Кремация (погребение) трупов, органов, образцов тканей после их использования для учебного процесса или научно-исследовательской работы производится с соблюдением действующего законодательства, санитарных требований и этических норм.

Ответственность за неукоснительное соблюдение всех положений, предусмотренных договором о безвозмездной передаче невостребованных трупов для использования в учебных и научных целях, несёт руководитель соответствующего учебного или научного подразделения (заведующий кафедрой, руководитель отдела, лаборатории).

## **Медико-биологические исследования и учебные занятия с использованием лабораторных животных**

*Критерии необходимости использования лабораторных животных для учебных и научных целей:*

- обучение технике неотложных оперативных вмешательств, овладение навыками и умениями, необходимыми для последующей работы в клинике, приобретение которых не может быть обеспечено другими способами;
- обучение технике интубации, управляемого дыхания и наркоза, осуществимое только на живом объекте;
- обучение способам остановки кровотечения, разъединению и соединению живых тканей, обладающих естественной сократимостью, эластичностью, смещаемостью (подвижностью) и регенераторной способностью, что не может быть воспроизведено другими способами или на иных объектах;
- обучение хирургическим операциям и инвазивным манипуляциям в условиях, максимально приближенных к реальности при одновременном исключении фактора риска для жизни и здоровья человека при отсутствии адекватных замещающих способов;
- выполнение фундаментальных научных исследований, требующих экспериментального подтверждения, проведение экспериментального этапа доклинических испытаний, направленных на получение результатов, не достижимых другими средствами (разработка новых или улучшение существующих способов лечения, разработка технологии или получение знаний для разработки нового эффективного способа лечения, диагностики или выяснения этиопатогенеза заболевания и т.п.).

**Правовая основа.** Современная медицина не исключает риска диагностических, лечебных и профилактических процедур, особенно в ходе медико-биологических исследований [*Хельсинкская Декларация, 2000 г., Введение*]. Получению новых достижений в науке и медицине во многом способствует использование животных в качестве объекта исследования и обучения специалистов, поскольку альтернативные модели экспериментов (без использования животных) не могут полностью имитировать сложный организм человека. «*Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ*» (утверждены Минздравом РФ и введены в действие с 1 января 1999 г.) предусмотрено проведение экспериментов на животных при условии обоснования цели исследования, определения вида и числа животных, необходимых для решения поставленных задач. Порядок работы и все виды использования экспериментальных животных в медико-биологической практике – для научного эксперимента, в целях учебного процесса, биологического тестирования и т.п. – регламентированы Приложением к приказу министра здравоохранения СССР №755 от 12.08.1977.

Вместе с тем, необходимо принять во внимание положения *Хельсинкской Декларации* и рекомендации, содержащиеся в *Директивах Европейского Сообщества* (№86/609 ЕС), и продолжать усилия, направленные на поиск и разработку альтернативных моделей, дополнительных подходов, а также на усовершенствование исследований на животных.

**Этические принципы.** Теперь рассмотрим этические принципы. Учреждения могут проводить работу на животных при соблюдении следующих условий:

- 1) наличия вивария (экспериментально-биологической клиники), оборудованного в соответствии с санитарными требованиями №1045-73 от 06.04.73;
- 2) наличия экспериментальной операционной (лаборатории) с соответствующим оборудованием;
- 3) наличия штата сотрудников, обеспечивающих уход за животными.



Условия содержания животного в виварии (клинике) должны обеспечивать для него нормальный биологический фон и полностью соответствовать требованиям СНИП.

При планировании учебных занятий или научных экспериментов должны быть обоснованы вид используемых животных и необходимое для получения достоверных результатов количество.

Все процедуры на животном, которые могут вызвать у него боль или иного рода мучительное состояние, проводятся при достаточном обезболивании (под местной анестезией или под наркозом), кроме случаев, оговорённых в Приложении 3 к приказу №755 от 10.08.77 МЗ СССР.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** использование животного для проведения болезненных процедур более чем один раз, кроме тех животных, используемых для контрольных экспериментов в хронической серии эксперимента.

При проведении экспериментов и других процедур в условиях повышенного риска для жизни животных или при выполнении работ на животных малоопытными лицами (например, студентами) должны быть рядом лица, ответственные за исполнение процедуры, контролирующего адекватность обезбоживания и состояние животного.

В послеоперационном периоде животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обезбоживание.

По завершении учебных или научных манипуляций на животном, приводящих к нарушению его физиологических функций и жизнеспособности, животное должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех требований гуманности. Эвтаназия, т.е. гуманное умерщвление животного, должно производиться ответственным лицом или под его непосредственным наблюдением. Оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза – введение анестетика в летальной дозе (дозировка для наркоза×3). Иные возможные способы эвтаназии мелких и крупных животных приведены в Приложении 4 к приказу №755 МЗ СССР.

**Заключение.** В заключение необходимо ещё раз хотелось бы подчеркнуть, что эксперименты не должны проводиться с использованием животных, если существуют другие – замещающие способы получения соответствующих результатов. Основополагающими следует считать Принципы, введённые *Russel* и *Burch*:

- 1) **reduction** – максимально возможное уменьшение числа животных, используемых для осуществления необходимых учебных или научных целей;
- 2) **refinement** – улучшение, совершенствование экспериментальных методик для снижения (исключения) отрицательных (болевых, стрессирующих и др.) влияний на животное;
- 3) **replacement** – устранение животных из экспериментальной или учебной работы, если есть возможность получить аналогичные результаты альтернативными методами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.Ю., Мирошенков П.В., Никитин Е.Н., Попов А.О. Человеческие эмбрионы и искусственно оплодотворённые женщины // Качественная клиническая практика №2 2003 г.
2. Биомедицинская этика // Под ред. В.И. Покровского. М., 1997.
3. Биоэтика: проблемы, трудности, перспективы: Материалы «Круглого стола»//Вопросы философии. 1992. №6.
4. Введение в биоэтику // Под ред. Б.Г.Юдина и П.Д.Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.
5. Вольская Е.А. Материалы Международного семинара «Значение и принципы работы Этических комитетов». - Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г. // ФАРМАТЕКА, 1999, №1.
6. Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения, разработана Экспертным Советом Минздрава России (18.04.2002).
7. Гучев И.А., Стеценко С.Г., Иваница Г.В., Белоусов Д.Ю., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В. Биомедицинские исследования на военнослужащих // Качественная клиническая практика. 2003. - №1. - С. 30-37.
8. Гучев И.А., Стеценко С.Г., Иваница Г.В., Белоусов Д.Ю. «Биомедицинские исследования на военнослужащих». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
9. Директива Совета ЕС от 20 мая 1975 г. «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» (75/319/ЕЕС).
10. Директива Совета ЕС от 26 января 1965 г. «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» (65/65 ЕЕС).
11. Инструкция по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий, утвержденная Приказом Министерства здравоохранения РФ от 04.03.2003 №73
12. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине) // Российский бюллетень по правам человека. Вып. 10. - М.; 1998.
13. Кубарь О.И. Информированное согласие пациентов в клинических испытаниях и медицинской практике // Клиническая медицина. – 1999. - 10:58–60.
14. Лещинский Л.А. К этическим вопросам клинических испытаний новых лекарственных средств. Клиническая медицина. 1999 г. №6: 50-51
15. Лопухин Ю.М. Этико-правовые основы проблемы стволовых клеток и «терапевтического клонирования» // Медицинская кафедра, №2 2002 г.
16. Мальшева Е.А. «Защита пациентов и роль локальных Этических Комитетов». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
17. Мальшева Е.А. Основные принципы этической оценки исследований на людях // Качественная клиническая практика. 2001, №1. стр.21-30
18. Мальшева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1. стр.6-13
19. Мальшева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. 2002, №2. стр.40-48
20. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований. «Еженедельник АПТЕКА», №34 (305) от 03.09.2001 г., Киев

21. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т.К. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека. «Еженедельник АПТЕКА», №36 (307) от 17.09.2001 г., Киев.
22. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т.К. Основные принципы этической оценки исследований на людях. «Еженедельник АПТЕКА», №(304) от 27.08.2001 г., Киев
23. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К. Независимые этические комитеты: Регламент работы и задачи. // Украинский медицинский часопис, №2 (16). III/IV, 2000
24. Медведева Т.Г., Незнанов Н.Г., Ботина А.В., Белоусов Д.Ю. «Этические аспекты проведения клинических исследований на женщинах репродуктивного возраста». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
25. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет Международных организаций по медицинской науке (CIOMS), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). – Женева. - 1993.
26. Международный кодекс медицинской этики. Врач. - 1994;4:47.
27. Методические указания МЗ и СР РФ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» от 10 июля 2004 г.
28. Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В., Белоусов Д.Ю. «Методологические и этические вопросы проведения исследований на детях». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
29. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных - Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года // Сборник Постановлений. - Наркомздрав РСФСР. - Ученый Медицинский Совет. - М. изд. УМС - №1-4 - стр. 37-38.
30. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.).
31. Островская И.В. Медицинская этика: Сборник документов. - М.: АНМИ. - 2001:241.
32. Отраслевая Программа «Новые клеточные технологии – медицине» Утверждена 29.05.2002 на заседании президиума РАМН.
33. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
34. Официальная информация Российского государственного медицинского университета. «Положение об Этическом комитете при РГМУ от 04.09.2000г.»
35. Официальная информация Российской Медицинской Ассоциации. «Положение о Национальном Этическом комитете Российской Медицинской Ассоциации» от 24.05.1996г.
36. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б.Белоусова. М., 2000 г.
37. Положение о Комитете по Этике при федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств, утвержденное министром здравоохранения РФ 21.06.2000 года
38. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 августа 2003 г. №485 «О перечне социальных показаний для искусственного прерывания беременности»
39. Постановление Совета ЕС от 22 июля 1993 г. «Об установлении общесоюзных процедур лицензирования и контроля за лекарственными препаратами для применения у человека и в ветеринарии и об учреждении Европейского Агентства по оценке лекарственных препаратов» (ЕЕС № 2309/93).
40. Приказ МЗ РФ №325 от 25 июля 2003г. «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации»

41. Приказ МЗ РФ №67 от 26.02.2003г. «О применении вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ в терапии женского и мужского бесплодия».
42. Приказ Минздрава РФ №345 от 29 августа 2001г. «О создании экспертного совета по рассмотрению научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение»
43. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 30 октября 1995 года №295 «О введении в действие правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на ВИЧ и перечня работников отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений и организаций, которые проходят обязательное медицинское освидетельствование на ВИЧ»
44. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 октября 2003 г. №484 «Об утверждении инструкций о порядке разрешения искусственного прерывания беременности в поздние сроки по социальным показаниям и проведения операции искусственного прерывания беременности»
45. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Постановление Государственного комитета РФ по статистике от 4 декабря 1992 г. №318/№190 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения»
46. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 августа 1998 г. №248 «О создании комитета по биомедицинской этике Минздрава России»
47. Рекомендации Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований. // Женева. - 2000 г.
48. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики. // Европейский форум по качественной клинической практике. – Брюссель. – 1995, 1997.
49. *Стефанов А.В., Мальцев В.И.* Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств. «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев
50. *Стеценко С.Г.* Право и медицина: проблемы соотношения: Монография. - М.: Международный университет. - 2002.
51. *Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А.* Создание и деятельность Этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), с. 18-22.
52. *Сторожаков Г.И., Малышева Е.А.* Оценка методик проведения исследований. // Качественная клиническая практика. 2001, №1. стр.21-30
53. *Уиклер Д., Брок Д., Каплан А. и др.* На грани жизни и смерти: Краткий очерк современной биоэтики в США. М., 1989.
54. Федеральный Закон «О временном запрете на клонирование человека», 19.04.02.
55. Федеральный Закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ
56. Федеральный Закон «Об охране здоровья граждан» (в редакции от 27.02.2003 г.)
57. Федеральный Закон «Семейный кодекс» №223-ФЗ от 29 декабря 1995 года (Извлечения)
58. Федеральный Закон от 5 июля 1996 г. №86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» (с изменениями от 12 июля 2000 г.)
59. Федеральный Закон РФ от 09.06.93 г. №5142-1 «О донорстве крови и её компонентов»
60. Федеральный Закон РФ от 15 декабря 2002 года №184-ФЗ О техническом регулировании
61. Федеральный Закон РФ от 22.12.92: г. №4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека»
62. Федеральный Закон РФ от 30 марта 1995 года №38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»
63. *Харрис Д.* Стволовые клетки и воспроизводство // Человек, №5 2003 г.
64. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. – Хельсинки. - 1964, дополнения 1975, 1983, 1996, 2000.