

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ: РОЛЬ ЭТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Н. В. Теплова¹ ✉, А. Н. Грацианская¹, М. Н. Костылева^{1,2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Российская детская клиническая больница (РДКБ), Москва, Россия

Статья посвящена роли этической экспертизы в клинических исследованиях с участием детей. Изучается исторический аспект этической составляющей клинических исследований с участием детей. Анализируется законодательное регулирование клинических исследований с участием несовершеннолетних в России и за рубежом. Поскольку сегодня потребность в педиатрических исследованиях уже не является предметом разногласий, и обсуждается в основном оптимизация планирования и выполнения педиатрических исследований с точки зрения дизайна и охраны прав несовершеннолетних участников, в статье подробно рассматривается то, как клинические исследования с участием детей проводятся сейчас. Особое внимание уделяется использованию препаратов «off-label» в клинической практике. Авторы прогнозируют дальнейший прогресс в создании благоприятных условий для участия детей в клинических исследованиях и дают практические советы для его достижения.

Ключевые слова: клинические исследования с участием детей, этическая экспертиза, педиатрия, эксперимент, законодательное регулирование клинических исследований

Вклад авторов: Теплова Н. В. — разработка концепции и дизайна, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанных с достоверностью данных, целостность всех частей. Грацианская А. Н. — сбор, анализ, интерпретация материала, написание, языковое оформление текста, соответствие научной терминологии. Костылева М. Н. — оформление списка литературы по порядку упоминания источников в тексте.

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Вадимовна Теплова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; teplova.nv@yandex.ru

Поступила: 05.08.2021 **Статья принята к печати:** 23.08.2021 **Опубликована онлайн:** 30.09.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.026

THE ROLE OF AN ETHICAL REVIEW IN PEDIATRIC CLINICAL TRIALS

Teplova NV¹ ✉, Gratsianskaya AN¹, Kostyleva MN^{1,2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article discusses the role of an ethical review in clinical research involving minors. It examines the historical aspect of the ethical component of clinical trials involving minors. The article analyzes the legislative regulation of clinical trials involving minors in Russia and internationally. Currently, the need in pediatric trials is not a point for dispute. It is the issues of optimization of planning and conducting pediatric trials concerning design and protection of minors' rights that are being discussed. A detailed examination of how clinical trials with the participation of children are conducted today is provided. Special attention is paid to the use of "off-label" drugs in clinical practice. The authors predict further progress in creating favorable conditions for the participation of children in clinical trials and provide practical advice for achieving it.

Keywords: clinical trials involving minors, ethical review, pediatrics, experimentation, legislative regulation of clinical trials

Author contributions: Teplova NV — concept and design development, editing, approval of the final version of the article for publication, proper presentation of the issues associated with data validity, integrity of all parts. Gratsianskaya AN — collection, analysis, interpretation of data, writing, language-specific text presentation, correspondence to scientific terms. Kostyleva MN — creating a reference list by the order in which the references are cited.

✉ **Correspondence should be addressed to:** Natalia V. Teplova
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Россия; teplova.nv@yandex.ru

Received: 05.08.2021 **Accepted:** 23.08.2021 **Published online:** 30.09.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.026

Клинические исследования с участием детей в качестве субъектов до настоящего времени остаются темой, привлекающей повышенное внимание общества, особенно в аспекте этики. Поскольку эксперимент — неотъемлемая часть развития любой науки, экспериментальная работа в медицине не прекращалась никогда и всегда охватывала все возрастные категории пациентов. Одним из первых задокументированных медицинских экспериментов с участием детей разного возраста считается предпринятая Edward Jenner (1798) прививка от оспы [1]. В XIX в., когда педиатрия уже оформилась в отдельную область медицины, дети в больницах и сиротских приютах стали удобным ресурсом для экспериментов, причем, учитывая

представления и нормы того времени о биомедицинских исследованиях, это не вызывало особого возмущения в обществе.

ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ

Во время Второй мировой войны дети, наряду со взрослыми, подвергались жестокому калечащему эксперименту нацистов, которые были осуждены мировым сообществом на Нюрнбергском процессе [2]. Появившийся после процесса Нюрнбергский кодекс (1947 г.) — первый документ, в котором собраны положения

об этике биомедицинских исследований, требует обязательного осознанного согласия потенциального субъекта на участие в любом научном эксперименте [3]. Соответственно, если ребенок, в силу своей ограниченной дееспособности, не может дать такого согласия на участие в исследовании, то вовлечение детей в биомедицинские исследования было фактически запрещено, а в обществе глубоко укоренилось негативное отношение к «опытам на детях». Тем не менее педиатрические исследования продолжались без какого-либо регулирования, вплоть до 60-х годов XX в. В 1964 г. Всемирная медицинская ассоциация разработала и внедрила документ-преамбулу, в котором говорится о том, что Нюрнбергский кодекс (НК) теперь не является рабочим документом, имеет только исторический интерес, а рабочий документ по этике, вобравший актуальные положения НК и который редактируется по необходимости, — это Хельсинская декларация ВМА (Всемирной медицинской ассоциации).

Хельсинская декларация допускает проведение клинических исследований с участием несовершеннолетних при условии получения на это согласия родителей или законных представителей [4].

Таким образом, отношение к детям как социально уязвимой группе, но в то же время и осознание необходимости клинических исследований в педиатрической популяции, появились во вполне обозримом прошлом. Сложность исследовательской деятельности в педиатрии, отсутствие долгое время поддержки на государственном уровне и незаинтересованность в педиатрических исследованиях фармкомпаний привели, в результате, к общемировой нехватке (а при некоторых заболеваниях — и к отсутствию) зарегистрированных (разрешенных) для детей лекарственных форм и, соответственно, к широко обсуждаемой в настоящее время проблеме «off label» (не по инструкции) применения лекарств в педиатрии [5]. Международные и национальные документы, регулирующие педиатрические исследования, стали появляться даже в развитых странах лишь в конце XX — начале XXI вв.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ

С 1996 г. существует руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice (GCP)) Международной конференции (с 2015 г. — совета) по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference (с 2015 г. — Council) on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH). В 2001 г. появилось руководство ICH — «Клинические исследования медицинских продуктов в педиатрической популяции» (ICH GCP E11 «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population») [6]. В руководстве были определены основные положения разработки лекарств для детей и подходы к безопасным, эффективным и этически приемлемым исследованиям лекарств с участием несовершеннолетних.

К 2007 г. работа по внедрению положений ICH GCP E11 в регуляторные документы стран Европейского союза и США выразилась в появлении нескольких важных международных и национальных документов в области педиатрических исследований.

Законодательство ЕС в области педиатрических исследований:

- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use [7];
- Regulation (EC) No 1902/2006, an amending regulation in which changes to the original text were introduced relating to decision procedures for the European Commission [8].

Законодательство США в области педиатрических исследований:

- Pediatric Research Equity Act (PREA) [9];
- Best Pharmaceuticals for Children Act (BPACA) [10];
- Title V of FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) [11].

Положения перечисленных регуляторных документов создают в странах ЕС и США условия, в которых фармацевтические компании могут/обязаны проводить исследования своих препаратов в детской популяции и, таким образом, уменьшать риски «off label use» у детей в будущем. На сегодняшний день уже существуют отчетные документы FDA (Food and Drug Administration, США) и EMA (European Medicines Agency, Европейский союз) по результатам более чем десятилетней работы в рамках исполнения положений вышеуказанных документов, которые иллюстрируют успешность принятого курса относительно стимулирования детских исследований: в инструкциях по медицинскому применению сотен лекарственных препаратов появились «детские» показания [12, 13]. Несмотря на то что юридически препарат, разрешенный для применения у детей в других странах, но не зарегистрированный по детским показаниям в РФ, остается в отечественной педиатрической практике «off label», фактически появившаяся в открытых источниках информация делает применение таких препаратов менее рискованным для пациента и у нас.

В РФ не существует отдельных законодательных документов для регулирования педиатрических исследований, поэтому фармацевтические компании решают, проводить ли им педиатрические исследования с целью регистрации детских показаний, исходя из собственных соображений. Учитывая, что государственная регистрация детской формы препарата не приводит к существенному росту продаж, будучи при этом сопряжена с определенными техническими трудностями и расходами (клинические исследования на педиатрической популяции на территории РФ, госпошлина и т. п.), чаще всего детская форма не регистрируется даже при ее наличии.

В условиях отсутствия подробного юридического регулирования большого круга вопросов, связанных с педиатрическими исследованиями, многократно увеличивается значимость этической экспертизы. Этические нормы проведения исследований с участием уязвимых категорий пациентов: зафиксированы Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и руководством ICH GCP.

«...19. Некоторые лица и группы лиц являются особо уязвимыми, и есть повышенная вероятность проявления по отношению к ним несправедливости либо причинения дополнительного вреда.

Все уязвимые лица и группы лиц должны получать особую защиту.

20. Медицинское исследование с участием уязвимых групп лиц оправдано только в том случае, если оно имеет отношение к потребностям и приоритетам оказания медицинской помощи именно данной категории лиц и не

может быть проведено с участием лиц, не относящихся к уязвимой группе. Кроме того, эта категория лиц должна получать пользу от теоретических и практических знаний или нового метода вмешательства, полученных в результате исследования»...

Общие юридические требования/ограничения к включению детей в клинические исследования содержатся в Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [14], который определяет всех детей как уязвимую категорию пациентов, а детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, наряду с другими категориями (военнослужащие срочной службы, заключенные, сотрудники правоохранительных органов), запрещает рассматривать в качестве субъектов клинических исследований.

Несмотря на то что с точки зрения пригодности для получения достоверных результатов требования GCP к «детским» протоколам не отличаются от таковых для других категорий пациентов, ошибочно полагать, что для педиатрического исследования может быть использован тот же дизайн, что и для взрослых [15]. Известно, что нередко педиатрическое исследование прекращается досрочно именно по причине неудачного дизайна (неверного определения конечных точек, непригодности лекарственных форм, неприемлемости некоторых инвазивных процедур и/или их количества и т. п.) [16]. Досрочно прекращенное исследование, не давшее достоверных результатов, не представляет ценности для практической педиатрии, но при этом дети, которых успели включить в такое незаконченное исследование, уже подверглись риску, следовательно, оценка перспектив любого исследования может быть предметом интереса этической экспертизы. Рассматривая протокол, эксперты комитетов по этике сопоставляют количество и длительность запланированных визитов, количество предполагаемых процедур (особенно болезненных, таких как венепункция или внутримышечная инъекция, или мазок глубоко из носа или глотки и т. п.) с обоснованием их необходимости для оценки эффективности и/или безопасности исследуемого вмешательства. Так, например, при исследовании местной формы препарата (например, спрея для горла) в течение 10 дней, вряд ли можно обосновать двукратное взятие биохимического анализа крови из вены у детей 3–5 лет. Несмотря на то что оценка научной ценности исследования не входит в задачи комитета по этике, она имеет отношение к оправданности риска участия детей в исследовании, поэтому, в некоторых случаях, комитет может обратить внимание также и на научный аспект исследования. Комитеты по этике, регулярно рассматривающие педиатрические протоколы, обычно включают педиатра и/или детского психолога в свой постоянный состав или обеспечивают себе возможность получения независимого внешнего заключения от соответствующих специалистов.

Поскольку с юридической точки зрения ребенком считается лицо от рождения до совершеннолетия (т. е. от 0 до 18 лет), еще одним частым предметом обсуждения является вопрос о том, стоит ли одобрять клиническое исследование одновременно во всех возрастных подгруппах или правильнее поступать последовательно: получив хорошие результаты у подростков 12–18 лет, одобрить включение детей 6–11 лет, затем детей 2–5 лет, т. е. только после получения данных по эффективности и безопасности по всем старшим возрастным подгруппам переходить к исследованиям с участием самых маленьких детей. Обычно сторонники последовательного

подхода объясняют отказ в одобрении исследований одновременно на всех возрастных педиатрических подгруппах стремлением защитить наиболее уязвимых, т. е. самых младших детей, от рисков исследования, пока исследуемое вмешательство не подтвердит своей эффективности и безопасности у старших подгрупп. Разумеется, в таком подходе есть определенный резон, но, вместе с тем, необходимо помнить, что отложенное одобрение на включение младших детей приводит и к отдалению «легализации» практического применения препарата в младших возрастных подгруппах. Необходимо учитывать также, что применение любого препарата в рамках клинического исследования (т. е., согласно многократно проверенному/одобренному протоколу, опытным врачом-исследователем, с наличием у него исчерпывающих сведений об исследуемом препарате, в сопровождении мониторинга спонсора, с периодическими промежуточными анализами результатов, под наблюдением комитета по этике, а иногда и специального комитета по безопасности), будет много более этично и безопасно, чем продолжать применение того же препарата «off label» в рамках рутинной практики. Соответственно, чем серьезней показание к применению препарата, тем более важным представляется максимально раннее начало исследований во всех возрастных подгруппах, чтобы сократить период использования препарата «off label».

Наряду с особенностями дизайна протокола, «детское» исследование предъявляет особые требования к информированному согласию — и как к процессу, и как к документу.

В международных документах и в отечественных юридических документах вопрос об участии недееспособных субъектов, в том числе недееспособных из-за несовершеннолетия (детях), решен однозначно: необходимо получить согласие законного представителя потенциального субъекта и, по возможности, в дополнение к этому обязательному согласию, еще и согласие самого несовершеннолетнего субъекта (ребенка) (Хельсинская декларация, Федеральный закон № 61-ФЗ). Согласие законного представителя требуется всегда при включении ребенка в клиническое исследование, в отличие от согласия при стандартном медицинском вмешательстве. В последнем случае в РФ законодательно возможно самостоятельное согласие или отказ от вмешательства для подростков с 15 лет [17]. Законные представители, согласно законодательству РФ, — это родители, усыновители, опекуны или попечители [18], однако, если речь идет об участии ребенка в клиническом исследовании, то право подписи в качестве законного представителя есть только у родителей или усыновителей (№ 61-ФЗ). Традиционно считается достаточным подписи одного из родителей, если только исследование не предполагает таких серьезных вмешательств, при которых заранее определена необходимость согласия обоих родителей/усыновителей, но и в этом случае должны быть определены условия, при которых один из родителей будет считаться «обоснованно недоступным».

Особенно часто дискуссии вызывает вопрос о том, с какого возраста ребенок может принимать осознанное решение об участии или неучастии в клиническом исследовании. С одной стороны, принцип уважения к детям призывает привлекать ребенка к процессу решения важных вопросов относительно его благополучия как можно раньше. С другой стороны, этично не требовать от маленького ребенка принятия таких сложных решений,

как решение об участии в клиническом исследовании, взваливая на него ответственность за последствия, например, отказа? Всегда есть вероятность, что ребенок, в силу психологических особенностей возраста, не вполне осознавая, какую пользу может принести его здоровью участие в исследовании, или по другим сиюминутным соображениям («назло родителям» или «назло врачу», из-за плохого самочувствия, усталости и т. п.) не даст своего согласия. Что в этом случае скорее всего предпримут родители? С большой долей вероятности, родители, реально оценивая преимущества участия их ребенка в исследовании, окажут на ребенка давление и заставят согласиться, нарушив, таким образом, главный принцип GCP — добровольности участия. В настоящее время не существует нормативного документа, который определял бы возраст, начиная с которого согласие ребенка было бы обязательно в любом исследовании. Поскольку дети одного возраста могут демонстрировать разительные отличия в психологическом и умственном развитии, вопрос решается в каждом комитете по этике индивидуально. Например, можно подойти к решению вопроса, применяя «аналогию закона» [19] о возрасте наступления частичной дееспособности, т. е., согласно гражданскому кодексу РФ, с 14 лет [20], или использовать определенный «Основами законодательства об охране здоровья...» возраст самостоятельного согласия/отказа от стандартного медицинского вмешательства (15 лет) [21].

Многие комитеты по этике (IRB — Institutional Review Board) в США предлагают запрашивать согласие ребенка, начиная с 7 лет [22].

Комитет по этике может обсудить этот вопрос и зафиксировать решение в соответствующей стандартной операционной процедуре (СОП) [23].

Если возраст обязательного согласия будет определен комитетом, например, с опорой на вышеуказанные рекомендации, остается вопрос о включении маленьких детей и их участии в процессе информированного согласия. Для детей, не достигших возраста, определенного комитетом для обязательного согласия, отказ от требования согласия не исключает требования информирования ребенка. Для маленьких детей необходимо предоставлять информацию, изложенную в доступной форме, например, представленную в виде комиксов или написанного крупным шрифтом доступного для детского понимания текста с картинками, изображающими процедуры исследования (МРТ, взятие крови, осмотр врачом и т. д.). В тексте могут быть также описаны ощущения, которые сопровождают процедуры исследования (например, укол похож на укус насекомого, а в аппарате МРТ надо надеть наушники, потому что шумно, а во время гастроскопии ты будешь спать и ничего не почувствуешь). Информация в этом случае не должна содержать просьбу о согласии, но носить уведомительный характер. Обычно дети хорошо воспринимают предложение принять участие в клиническом исследовании, им нравится уважительная беседа с врачом-исследователем и процесс подписания формы согласия, они ответственно относятся потом к выполнению процедур исследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОСТЬ

Обычно обсуждая вопросы проведения биомедицинских исследований, мы по умолчанию подразумеваем клинические исследования, которые проводят

фармацевтические компании с целью государственной регистрации своих продуктов (или других целей), но в которых исследователи выполняют исключительно функцию сбора данных согласно утвержденному протоколу. Однако совершенно отдельным вызовом для комитетов по этике (особенно вузовских) всегда остается экспертиза академических (в том числе диссертационных исследований). В академическом исследовании исследователь, помимо, собственно, сбора данных, оказывается и в роли спонсора, и в роли разработчика документации, и в роли комитета по безопасности, и в роли ответственного по фармаконадзору. Научный аспект академического исследования также является ответственностью исследователя.

Уже более 20 лет клинические исследования в нашей стране организованы в соответствии с международными стандартами, в российских центрах (в том числе на клинических базах медицинских вузов) сформировалась большая когорта опытных исследователей, среди которых много руководителей научных подразделений, руководителей аспирантов и соискателей. Участие в международных исследованиях дает пример надлежащего отношения к этико-правовым аспектам научной деятельности, но, как это ни парадоксально, даже опытные исследователи обычно не осознают, что ни правила GCP, ни законодательство РФ не делают различий в требованиях к исследованиям фармкомпаний и к инициативным академическим научным исследованиям с участием человека в качестве субъекта [24].

Между тем нередко оказывается, что академические исследователи ставят цели даже более «смелые», чем фармацевтические компании, в том числе при планировании и проведении педиатрических исследований. Диссертации педиатров иногда соответствуют третьей, а то и второй фазе дорегистрационных исследований (например, оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата у детей, разрешенного только у взрослых, или в ранее неизученной дозе, или посредством нового пути введения). При этом исследователи обычно не задумываются о том, что закон требует, например, страхования участников исследования, не говоря уже о необходимости получения разрешения регулятора и еще множества других условий, прописанных в нормативных документах. Наиболее характерно такое положение вещей для докторских диссертаций, поскольку традиционно набор материала для докторского исследования к моменту утверждения темы должен быть почти закончен. Очень редко также ЛЭКи вузов осуществляют мониторинг диссертационных исследований: требуют и получают ежегодные отчеты, а также сообщения о серьезных нежелательных явлениях, не говоря уже об одобрении поправок к протоколу и информированному согласию.

Очевидно, что клиническое исследование, спланированное по стандартам GCP и не противоречащее законодательству РФ, требует длительной подготовки, участия большой команды специалистов разного профиля и внушительного бюджета, а также, в некоторых случаях, предоставления документов в Минздрав для рассмотрения и получения разрешения на проведение исследования. Может ли вуз в качестве спонсора обеспечить надлежащее качество подготовки исследований, особенно для педиатрии? Может ли вуз получить разрешение регулятора на исследование своих сотрудников? Дадут ли производители лекарств согласие, согласно требованию

Минздрава, на проведение в вузе исследования своего продукта, имеющего все признаки дорегистрационного?

Теоретически некоторые из перечисленных условий могут быть выполнены, но практически это трудно себе представить.

Таким образом, на первый взгляд получается, что в рамках академической науки самым грубым образом попираются и правила GCP, и законодательная норма: пациенты не защищены, их права нарушены, достоверность данных не контролируется, рискованные исследования проводятся без разрешения регулятора и наблюдения ЛЭК.

К счастью, реальность не столь пугающая. Основная проблема заключается в том, что исследователи, в абсолютном большинстве случаев, неправильно определяют тип (дизайн) своего исследования и представляют его, например, как проспективное, контролируемое, в параллельных группах, иногда даже рандомизированное, в то время как по факту — это ретроспективное неинтервенционное описание серии случаев. Обычно даже исследование, в котором заявлено изучение нового показания к применению или изучение эффективности и безопасности в ранее не исследованной возрастной группе (например, у детей), — на деле оказывается ретроспективным анализом данных использования препарата «off-label» в клинической практике. «Off label» назначения в настоящее время находятся в педиатрических клиниках под пристальным вниманием, тщательно отслеживаются, проводятся согласно алгоритму, основанному на нормативных документах [25–29], после обсуждения необходимости такого назначения на консилиуме или врачебной комиссии и при условии подписания законным представителем ребенка информированного согласия, составленного в клинике. Обычно таких пациентов курируют клинические фармакологи. Препарат, таким образом, назначается в интересах пациента (а не в рамках исследования), пациент застрахован по системе ОМС, нежелательные эффекты отслеживаются в рамках фармаконадзора лечебного учреждения, первичная документация ведется согласно нормативным требованиям, принятым в клинике. Таким образом, при правильном определении дизайна исследования, субъектом исследования в большинстве случаев выступает уже не пациент, а данные его истории болезни. Подача документов в ЛЭК на этапе даже законченного отбора нужного количества историй болезни, вполне приемлема с точки зрения этической экспертизы. В этом случае ЛЭК должен убедиться в соблюдении конфиденциальности относительно личных данных пациента, в частности, запросить макет индивидуальной регистрационной карты. В одобрении информированного согласия в этом случае нет необходимости.

Таким образом, для проведения этической экспертизы диссертационных и других исследований в рамках НИР, наиболее важным является правильное определение исследователем типа (интервенционное

или неинтервенционное) и дизайна (ретроспективное или проспективное) исследования. Абсолютное большинство вызывающих беспокойство экспертов ЛЭК диссертационных исследований фактически оказываются неинтервенционными и ретроспективными. Поскольку в ретроспективных исследованиях риск нанесения вреда здоровью и/или ущемления прав пациента отсутствует, постоянный мониторинг такого типа исследований со стороны ЛЭК действительно не требуется.

К сожалению, навыкам составления документов исследования аспирантов обычно никто не учит, поэтому им трудно правильно отделить именно ту часть своей деятельности, которая составляет собственно исследование, подлежащее этической экспертизе, от своей рутинной врачебной практики. Для исправления сложившейся ситуации и повышения уровня грамотности молодых исследователей в области методологии проведения клинических исследований и правильного понимания значения этической экспертизы в РНИМУ им. Н. И. Пирогова в 2021 г. в лекционный курс для аспирантов были включены лекции по основам надлежущей клинической практики и методологии проведения клинических исследований с участием человека в качестве субъекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении хочется отметить, что в настоящее время нам уже трудно представить, как еще относительно недавно любое обсуждение темы педиатрических исследований начиналось с вопросов «А нужны ли вообще клинические исследования с участием детей?», «Нельзя ли использовать данные, полученные у взрослых, и не подвергать детей риску участия в медицинских экспериментах?» [30, 31]. Сегодня потребность в педиатрических исследованиях уже не является предметом разногласий, и обсуждается в основном оптимизация планирования и выполнения педиатрических исследований с точки зрения дизайна и охраны прав несовершеннолетних участников.

Соблюдение этических принципов, изложенных в международных документах, приобретает значение, которое трудно переоценить в ситуациях, когда отсутствует четкое законодательное регулирование. Более строгие, чем юридические, этические нормы имеют, тем не менее, рекомендательный характер и, соответственно, предъявляют высокие требования к личным моральным установкам исследователя и твердости духа членов наблюдающего комитета по этике. Растущая опытность экспертов, постепенное появление регуляторных документов, проясняющих разные аспекты исследовательской активности в педиатрии, доступность информационного пространства и техническая простота осуществления коммуникаций всех участников исследовательского процесса позволяют ожидать дальнейшего прогресса в создании благоприятных условий для участия детей в клинических исследованиях.

Литература

1. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, Or Cow-Pox. 1798. The Harvard Classics, 1909–1914. <http://www.bartleby.com/38/4/1.html>
2. Нюрнбергские процессы 1945–49. Савенков А. Н. Николай Кузанский — Океан. М.: Большая российская энциклопедия, 2013; 451–452с. (Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] гл. ред. Ю. С. Осипов; 2004–2017; т. 23). ISBN 978–5–85270–360–6.
3. Weindling P. The Origins of Informed Consent: The International Scientific Commission on Medical War Crimes, and the Nuremberg Code Bulletin of the History of Medicine 75.1. 2001; 37–71с.

4. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=2
5. Опыт «off-label» назначений в педиатрическом стационаре. Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Постников С. С., Белоусов Ю. Б. *Лечебное дело*. 2014; 2: 4–7.
6. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf
7. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
8. Regulation (EC) No 1902/2006, an amending regulation in which changes to the original text were introduced relating to decision procedures for the European Commission https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
9. Pediatric Research Equity Act (PREA) <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20090117024519/http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
10. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20090117024111/http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
11. Title V of FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
12. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act July 2016 Status Report to Congress <https://www.fda.gov/media/99184/download>.
13. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childremsmedicines_report_en.pdf
14. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
15. Abdel-Rahman SM, Reed MD, Wells TG. & Kearns GL. (2007). Considerations in the Rational Design and Conduct of Phase I/II Pediatric Clinical Trials: Avoiding the Problems and Pitfalls. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 81 (4), 483–494. doi:10.1038/sj.clpt.6100134.
16. Pica N. & Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 138. e20160223 (2016).
17. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2020). Статья 20. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства.
18. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 15.10.2020, с изм. от 16.10.2020). Статья 25.3. Законные представители физического лица.
19. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 № 51-ФЗ (ред. от 31.07.2020). Статья 6. Применение гражданского законодательства по аналогии.
20. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 № 51-ФЗ (ред. от 31.07.2020). Статья 26. Дееспособность несовершеннолетних в возрасте от четырнадцати до восемнадцати лет.
21. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2020). Статья 20. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства.
22. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. Shakhnovich et al. *Clin Transl Sci*. 2019. 12: 218–230. doi:10.1111/cts.12615.
23. Клинические исследования в детской больнице: роль комитета по этике. Опыт российской детской клинической больницы. Ваганов Н. Н., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. *Заместитель главного врача*. 2013; 8 (87): 12–22.
24. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Глава 7, статья 38, пп. 1–3.
25. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
26. Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию РФ».
27. Приказ Минздрава РФ от 02.08.2012 № 58н «Об утверждении административного регламента Министерства здравоохранения РФ по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию РФ зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных препаратов...».
28. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 № 494 «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям».
29. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
30. Грацианская А. Н. Клинические испытания с участием детей. *Качественная клиническая практика*. 2005; (2): 15–18.
31. Белоусов Ю. Б., Грацианская А. Н. Клинические исследования в педиатрической практике. *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 22–23.

References

1. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, Or Cow-Pox. 1798. The Harvard Classics, 1909–1914. <http://www.bartleby.com/38/4/1.html>
2. Nyurnbergskiy protsessy 1945–49. Savenkov AN., Nikolay Kuzanskiy — Okean. M.: Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya, 2013; 451–452 s. (Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya: [v 35 t.] gl. red. YU. S. Osipov; 2004–2017; t. 23). ISBN 978–5–85270–360–6. Russian.
3. Weindling P. The Origins of Informed Consent: The International Scientific Commission on Medical War Crimes, and the Nuremberg Code Bulletin of the History of Medicine 75.1. 2001; 37–71 p.
4. Khel'sinskaya deklaratsiya Vsemirnoy meditsinskoy assotsiatsii, http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=2 Russian.
5. Opyt "off-label" naznacheniy v pедиатрическом stacionare. Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Belousov YUB. *Lechebnoye delo*. 2014; 2: 4–7. Russian.
6. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf
7. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
8. Regulation (EC) No 1902/2006, an amending regulation in which changes to the original text were introduced relating to decision procedures for the European Commission https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
9. Pediatric Research Equity Act (PREA) <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20090117024519/http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
10. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20090117024111/http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>

11. Title V of FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
12. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act July 2016 Status Report to Congress <https://www.fda.gov/media/99184/download>.
13. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrenmedicines_report_en.pdf
14. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". Russian.
15. Abdel-Rahman SM, Reed MD, Wells T.G & Kearns GL. (2007). Considerations in the Rational Design and Conduct of Phase I/II Pediatric Clinical Trials: Avoiding the Problems and Pitfalls. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 81(4), 483–494. doi:10.1038/sj.cpt.6100134.
16. Pica N. & Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 138. e20160223 (2016).
17. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 31.07.2020) "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2020). Stat'ya 20. Informirovannoye dobrovol'noye soglasiye na meditsinskoye vmeshatel'stvo i na otkaz ot meditsinskogo vmeshatel'stva. Russian.
18. Kodeks Rossiyskoy Federatsii ob administrativnykh pravonarusheniyakh ot 30.12.2001 № 195-FZ (red. ot 15.10.2020, s izm. ot 16.10.2020). Stat'ya 25.3. Zakonnyye predstaviteli fizicheskogo litsa. Russian.
19. Grazhdanskiy kodeks Rossiyskoy Federatsii (chast' pervaya) ot 30.11.1994 № 51-FZ (red. ot 31.07.2020), GK RF Stat'ya 6. Primeneniye grazhdanskogo zakonodatel'stva po analogii. Russian.
20. Grazhdanskiy kodeks Rossiyskoy Federatsii (chast' pervaya) ot 30.11.1994 № 51-FZ (red. ot 31.07.2020). Stat'ya 6. Primeneniye grazhdanskogo zakonodatel'stva po analogii. Russian.
21. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 31.07.2020) "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2020). Stat'ya 20. Informirovannoye dobrovol'noye soglasiye na meditsinskoye vmeshatel'stvo i na otkaz ot meditsinskogo vmeshatel'stva. Russian.
22. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. Shakhnovich et al. *Clin Transl Sci*. 2019. 12: 218–230. doi:10.1111/cts.12615.
23. Klinicheskiye issledovaniya v detskoy bol'nitse: rol' komiteta po etike. Opyt rossiyskoy detskoy klinicheskoy bol'nitsy. Vaganov NN, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2013; 8 (87): 12–22. Russian.
24. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». Glava 7, stat'ya 38, pp. 1–3.
25. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii». Russian.
26. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 29.09.2010 № 771 «O poryadke voza lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya na territoriyu RF». Russian.
27. Prikaz Minzdrava RF ot 02.08.2012 № 58n «Ob utverzhdenii administrativnogo reglamenta Ministerstva zdravookhraneniya RF po predostavleniyu gosudarstvennoy uslugi po vydache razresheniy na vvoz na territoriyu RF zaregistrovannykh i (iii) nezaregistrovannykh lekarstvennykh preparatov...». Russian.
28. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 09.08.2005 № 494 «Ob obespechenii bol'nykh lekarstvennymi sredstvami dlya individual'nogo primeneniya po zhiznennym pokazaniyam». Russian.
29. Prikaz Minzdrava RF ot 20.12.2012 № 1175n «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennyye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya. Russian.
30. Gratsianskaya AN. Klinicheskiye ispytaniya s uchastiyem detey. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2005; (2): 15–18. Russian.
31. Belousov YuB, Gratsianskaya AN. Klinicheskiye issledovaniya v pediatricheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008; (2): 22–23. Russian.