



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

Supporting, Mobilizing, and
Accelerating Research for
Tuberculosis Elimination



Совместное заявление сообщества о более раннем включении беременных женщин и лиц в исследования по туберкулезу Вашингтон, округ Колумбия

Мы, шестнадцать представителей сообществ, затронутых туберкулезом (ТБ) и имеющих опыт работы с ТБ при беременности, встретились в Вашингтоне, округ Колумбия, 25–28 октября 2023 года, с целью достижения консенсуса по включению беременных и кормящих женщин и других лиц* в исследования по лечению ТБ и вакцинам. Встреча сообщества стала частью более масштабного мероприятия, организованного консорциумом «Поддержка, мобилизация и ускорение исследований с целью ликвидации туберкулеза» (SMART4TB), Международной сетью клинических исследований СПИДа среди матерей и подростков (ИМРААСТ) и Глобальной программой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом (*Туберкулез и беременность: Подготовка основы для достижения консенсуса по включению в исследования*).

* Мы решили использовать фразу «беременные женщины и другие лица» в знак признания того, что не все беременные считают себя женщинами. Мы выбрали такой подход, так как он подчеркивает опыт женщин и продолжающуюся борьбу за гендерное равенство и права человека, в том числе связанные со здоровьем и наукой, учитывая при этом интересы и идентичность других людей, которые участвуют в этой борьбе. Будучи трансгендерными женщинами и мужчинами, мы не можем говорить от лица тех, кто обладает способностью к деторождению и не идентифицирует себя как женщина. Но мы надеемся, что это заявление и наши выступления за включение беременных женщин и других лиц в исследования принесут пользу всем людям, которые могут забеременеть, во всем их многообразии. Мы надеемся, что наше заявление станет стимулом для дополнительного вклада со стороны затронутых сообществ – особенно тех, кто представляет более широкую гендерную идентичность.

Ниже приведены наши консенсусные позиции в отношении того, как беременные и кормящие женщины и другие лица должны быть включены в исследования по ТБ. Данные позиции были сформулированы в ходе дискуссий с учеными и клиническими специалистами, а также на основе нашего практического опыта и работы, которую мы проводим в сообществах, затронутых ТБ. Каждая из наших позиций выделена жирным шрифтом и сопровождается обоснованием. В конце мы призываем к действию и обязуемся совместно с нашими сообществами работать над тем, чтобы добиться воплощения этих призывов в жизнь.

Наша цель состоит в том, чтобы эти позиции повлияли на обсуждения и рекомендации, которые появятся в ходе текущего процесса достижения научного консенсуса, который должен стать основой для будущего заявления ВОЗ о консенсусе по раннему включению беременных женщин и других лиц в исследования ТБ.

1 ТБ по-прежнему является серьезной глобальной проблемой в области здравоохранения, затрагивающей сотни тысяч женщин и других лиц в период беременности, после родов и во время кормления грудью. Мы требуем, как минимум, справедливого медицинского обслуживания, обеспечивающего благополучие беременных и кормящих женщин и лиц, затронутых ТБ.

Ежегодно беременеют более 200 миллионов женщин и других лиц. По оценкам, у 216 500 из них диагностируют ТБ, что повышает риск неблагоприятных исходов беременности и родов, включая смертность, выкидыши, преэклампсию/эклампсию, низкий вес и преждевременные роды.^{1,2} Однако реальное число беременных женщин и других лиц, сталкивающихся с этими рисками, неизвестно, поскольку ВОЗ и другие учреждения здравоохранения не собирают данные, необходимые для понимания масштабов бремени ТБ у беременных. Из-за изменений в иммунитете при беременности и в послеродовой период люди, особенно живущие в условиях высокого бремени ТБ, подвержены повышенному риску заболевания ТБ.^{3,4,5} Несмотря на этот известный риск, у беременных женщин и других лиц ограничены возможности участия в исследованиях и использования научных достижений.

2 *Исторически сложилось так, что беременные и кормящие грудью женщины и другие лица не допускались к участию в клинических испытаниях из-за опасений по поводу потенциального риска для развивающегося плода или младенца. Мы с обеспокоенностью отмечаем, что в результате этого исключения беременным и кормящим женщинам и другим лицам доступно незначительное число научно обоснованных рекомендаций и вариантов лечения.*

А ТАКЖЕ

3 *Мы твердо убеждены, что исключение беременных и кормящих женщин и других лиц из клинических исследований в области ТБ – это не только упущенная возможность улучшить состояние здоровья беременных и других лиц, здоровье их детей и здоровье общества в целом, но и нарушение основного права человека на надлежащую медицинскую помощь и возможность пользоваться достижениями науки. Мы утверждаем, что в основе этого исключения лежит мизогиния и дискриминация по половому признаку.*

Из-за отсутствия данных беременным и кормящим женщинам и другим лицам часто назначают более длительные, более токсичные и менее эффективные схемы лечения, даже если стандарты лечения для всех остальных улучшились. В некоторых случаях беременным женщинам и другим лицам советуют прервать беременность. Безусловно, мы выступаем за то, чтобы беременных женщин и других лиц консультировали по *всем* возможным вариантам и предоставляли им право самостоятельно принимать решения. Однако, если нет иных медицинских показаний или приемлемых для человека условий, ложная дихотомия (аборт или лечение) может заставить некоторых беременных женщин и других лиц прекратить лечение или полностью отказаться от него.

Исследования, призванные восполнить эти критические пробелы в данных, регулярно отодвигаются на второй план. Несмотря на более высокий риск заболевания туберкулезом во время беременности и в послеродовой период, беременным женщинам и другим лицам приходится ждать десятилетия от появления схемы лечения до проведения клинических испытаний на безопасность при беременности. Отсутствие данных приводит к отсутствию рекомендаций, что вынуждает беременных женщин и других лиц принимать решения, используя информацию, полученную в ходе клинических исследований в небеременных популяциях, и мнение экспертов о том, насколько она применима к беременным. В 2019 году, более чем через 60 лет после первоначального внедрения в программы борьбы с туберкулезом, рандомизированное контролируемое исследование показало, что прежние предположения о безопасности профилактической терапии изониазидом (ПТИ) во время беременности и в послеродовой период были ошибочными. На самом деле, ПТИ повышает риск неблагоприятных исходов беременности, а у женщин после родов, принимающих ПТИ, чаще наблюдается токсическое поражение печени.⁶

Существующий статус-кво вынуждает женщин и других лиц в период беременности и после родов принимать решение, не имея нужных данных. При этом неприемлемо перекладывать бремя риска на плечи самих женщин и других лиц, которым приходится решать, что будет лучше для них, их ребенка и их семей в отсутствие достоверной информации. Одновременно с этим они зачастую вынуждены бороться с чувством вины, стыда и стигмы, связанными с их диагнозом.

Очень важно, чтобы все, кто участвует в исследованиях туберкулеза, стремились к планомерному включению в исследования беременных и кормящих женщин и других лиц. Научно обоснованные рекомендации и практика оказания помощи зависят от получения этих данных посредством включения в исследования. Дальнейшее невключение в

исследования означает, что женщины и другие лица в период беременности и после родов будут оставаться за бортом науки, подвергая себя и своих детей неизвестным рискам.

4 *Мы признаем, что соблюдение этических норм и прав человека имеет первостепенное значение при вовлечении беременных и кормящих женщин и других лиц в исследования, и считаем, что беременные и кормящие женщины и другие лица являются ключевыми авторитетами в вопросах соблюдения этических норм и прав человека в исследовательской среде. Мы согласны с тем, что необходимо придерживаться следующих принципов:*

- Для преодоления неравенства в отношениях между исследователями, врачами, беременными женщинами и другими лицами необходима приверженность принципам **справедливости и взаимопомощи** в исследованиях. Исследователи должны создавать справедливые, взаимовыгодные и двунаправленные отношения с беременными и кормящими женщинами и другими лицами и их сообществами на протяжении всего исследования и после него.
- **Совместное принятие решений** требует прямого и значимого участия беременных и кормящих женщин и других лиц в принятии решений, касающихся исследований, особенно тех, что касаются их исключения из испытаний. Беременные и кормящие женщины и другие лица обладают уникальной компетенцией в оценке рисков и преимуществ исследований и повышают актуальность, приемлемость и воздействие исследований за счет своего вклада.
- Все будущие исследования должны проводиться с учетом **межсекторального подхода и культурных особенностей**. Опыт, знания и отношения с больными туберкулезом различаются даже у людей, живущих по соседству друг с другом. Исследователи должны разрабатывать испытания и программы, в которых будут отражены, приняты и учтены уникальные потребности, опыт и реалии местных сообществ и отдельных людей.
- В основе всех исследований должны лежать **доступность и гибкость**, направленные на поддержку участия беременных и кормящих женщин и других лиц в лечении и исследованиях. Исследователи должны продумывать весь процесс предоставления услуг сообществам, участвующим в испытаниях, и интегрировать исследования с существующими системами предоставления услуг, удовлетворяя потребности беременных и кормящих женщин и других лиц там, где они находятся.
- Благополучие, безопасность, неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность беременных и кормящих женщин и других лиц, а также их выбор должны быть приоритетными и обеспечиваться посредством **честного подхода и получения осознанного информированного согласия** в ходе исследований.
- Необходимо уважать право людей на **автономию**, при этом беременных и кормящих женщин и других лиц следует воспринимать как активных участников процесса лечения и признать их равными участниками процесса принятия решений.
- **Права человека** необходимо отстаивать и соблюдать на каждом этапе исследовательского процесса.

ЛЕЧЕНИЕ

5 Мы не согласны с тем, что беременным, кормящим женщинам и другим лицам приходится принимать решения о здоровье и безопасности себя и своего ребенка в условиях полного отсутствия данных. Беременным женщинам и другим лицам отказывают в праве на автономию и на выбор участия в клинических испытаниях с целью получения данных, что нарушает их право на здоровье и использование научных достижений.

Беременные и кормящие женщины, а также другие лица в настоящее время оставлены наукой без внимания – им назначают старые схемы лечения и не допускают к испытаниям новых, более коротких и потенциально безопасных или эффективных схем из-за возможных рисков. Речь идет о рисках, которые можно выявить только в ходе исследований и наблюдений, от которых они в настоящее время отстранены.

За последние два года стандарт лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза был изменен благодаря более короткой, полностью пероральной схеме лечения с использованием новых и усовершенствованных препаратов (ВРАL/M: бедаквилин, претоманид, линезолид и моксифлоксацин). ВРАL/M представляет собой значительно улучшенное решение по сравнению с более старыми и длительными схемами лечения, включающими токсичные препараты, инъекции, риск пожизненной инвалидности и неудачных результатов. Однако беременные женщины и другие лица не могут воспользоваться доступом к ВРАL/M, поскольку применение претоманида во время беременности по-прежнему не изучено.^{7,8}

6 Мы единогласно считаем, что потенциальная польза от участия беременных и кормящих женщин и других лиц в испытаниях, направленных на поиск более эффективных и безопасных схем лечения, зачастую перевешивает возможные риски.

Мы признаем, что риски и преимущества каждого испытания могут существенно отличаться, и их следует рассматривать в индивидуальном порядке. Однако ученые стремятся проводить исследования, руководствуясь идеальными сценариями, в то время как сообщества требуют исследований, учитывающих реальные сценарии, в том числе туберкулез при беременности. При этом то, что исследователи могут счесть рискованным, опираясь на несовершенные животные модели, для беременных женщин и других лиц может быть приемлемым по сравнению с альтернативными вариантами. Данные, необходимые для оценки этих рисков, могут быть получены только при участии в исследованиях беременных и кормящих женщин и других лиц.

ВАКЦИНЫ

7 Мы единогласно считаем, что потенциальные преимущества вакцинации для предотвращения инфекции или заболевания позволяют включать беременных женщин и других лиц в клинические испытания вакцин. Мы также согласны с тем, что риски по каждому вакцинному препарату требуют индивидуальной оценки, позволяющей взвесить риски и преимущества для беременных женщин и других лиц.

Мы понимаем, что не все вакцинные препараты против туберкулеза, включая некоторые живые или ослабленные вакцины, подходят для применения во время беременности. Тем не менее, исследования в области ТБ должны перейти к модели, которая оценивает риски испытаний вакцин на беременных женщинах и других лицах по принципу «от кандидата к кандидату». Нет достаточных оснований для исключения беременных женщин и других лиц из испытаний, в которых используются вакцинные платформы (например, платформы на основе мРНК), которые успешно и безопасно применялись во время беременности в других областях заболеваний. Исключая беременных женщин и других лиц из всех клинических испытаний вакцин из опасения нежелательных явлений, мы позволяем страху определять программу исследований. Женщины и другие лица в период беременности и после родов подвержены повышенному риску заболевания туберкулезом и заслуживают шанса на защиту.

8 Мы признаем, что вакцины являются важнейшим инструментом профилактики туберкулеза. Нынешняя неспособность исследовать безопасность вакцин при беременности в ходе испытаний эффективности – это упущенная возможность определить безопасные и эффективные вакцины для защиты женщин и других лиц во время беременности, в послеродовой период и/или в дальнейшем.

Беременность – это период регулярного и частого взаимодействия с системой здравоохранения, когда имеется множество возможностей для профилактического лечения. Включение беременных женщин и других лиц в клинические испытания вакцин открывает возможности для вакцинации во время дородового взаимодействия с системой здравоохранения, предоставляя критически важную возможность обеспечить защиту от ТБ. В зависимости от срока действия вакцины, некоторые вакцины, введенные во время беременности, защитят беременных женщин и других лиц и/или их ребенка. Другие вакцины, введенные во время беременности, могут защитить женщин и других лиц в послеродовой период. А вакцины, введенные после родов, могут защитить женщин и других лиц при следующей беременности. Исследователи должны стремиться к получению целостной картины материнской иммунизации, включающей различные этапы, при рассмотрении вопроса о включении беременных женщин и других лиц в клинические испытания вакцин.

9 Мы полагаем, что риски для беременных женщин и других лиц, участвующих в клинических испытаниях вакцин, могут быть снижены за счет проведения более ранних доклинических исследований в области развития и репродуктивной токсикологии, а также разработки клинических испытаний, в ходе которых приоритет отдается безопасности родителей и ребенка.

Для более раннего включения беременных женщин и других лиц в испытания вакцин необходимы более ранние и более тщательные доклинические исследования безопасности вакцин во время беременности на животных моделях. Сбор таких данных на более ранних этапах может позволить исследователям и клиницистам предусмотреть дополнительные защитные механизмы для беременных участниц клинических испытаний, что обеспечит более широкое включение за счет минимизации неизвестных факторов. Кроме того, потенциальным беременным участницам испытаний будет легче сделать выбор в пользу участия или отказа от участия в испытаниях в ходе оформления информированного согласия, если им будут предоставлены данные о потенциальных рисках, выявленных на животных моделях, и о том, как исследователи намерены отслеживать и снижать их в ходе клинических испытаний.

10 Мы твердо верим в то, что каждая беременная женщина и другое лицо могут оценить риск участия в клинических испытаниях вакцин, если им будет предоставлена необходимая и полная информация в доступной и приемлемой с точки зрения культуры форме.

Существующие модели оценки риска для вакцин не учитывают мнения женщин и других лиц в период беременности и после родов, пренебрегая реальным опытом, на основе которого люди делают выбор в пользу собственного здоровья и здоровья своих детей. Кроме того, отсутствие учета опасений женщин и других лиц в период беременности и после родов в отношении вакцинных препаратов может негативно сказаться на одобрении и внедрении вакцин в будущем. Разработчики вакцин и участники испытаний должны внести вклад в поддержку автономии беременных женщин и других лиц, способных самостоятельно взвешивать риски, связанные с участием в испытаниях вакцин, в зависимости от конкретных условий.

11 Мы понимаем, что беременные и кормящие женщины и другие лица могут делиться опытом. Однако мы считаем, что нет достаточных оснований для исключения кормящих женщин и других лиц из исследований вакцин против туберкулеза, даже если исключение беременных женщин и других лиц обосновано фактическими данными.

Беременные и кормящие женщины и другие лица регулярно объединяются в группы, поскольку они обладают особым биологическим опытом, которым они могут поделиться с женщинами и другими лицами, вынашивающими и воспитывающими детей. Хотя эти состояния связаны, кормящих женщин и других лиц не следует исключать из испытаний вакцин на тех же основаниях, что и беременных женщин и других лиц.⁹ Кормящие женщины и другие лица и их дети не подвергаются тем же рискам, что и беременные женщины и другие лица. Объединяя их в одну группу при определении включения или исключения в исследования вакцин, исследователи могут невольно лишить родителей, младенцев и целые семьи потенциальной защиты от туберкулеза.

ПРИЗЫВ К ДЕЙСТВИЮ

12 *Из-за того, что беременные и кормящие женщины и другие лица по-прежнему не включены в программу исследований, они вынуждены нести риски, связанные с применением более старых, непроверенных методов лечения, и не могут рассчитывать на получение защитного иммунитета от вакцинации во время беременности и в послеродовой период. Мы призываем следующие заинтересованные стороны принять немедленные меры:*

- ➔ Лица, принимающие решения, финансовые учреждения и регуляторные органы должны активно продвигать и поддерживать включение беременных и кормящих женщин и других лиц в исследования ТБ. Для этого необходимо предоставить исследователям и спонсорам препаратов адекватные ресурсы, руководство и обучение для удовлетворения особых потребностей и проблем беременных и кормящих женщин и других лиц.
- ➔ Исследователи и спонсоры разработки препаратов должны начать с предполагаемого включения беременных и кормящих женщин и других лиц в клинические испытания и обосновать любые исключения. Исключения должны иметь четкое обоснование, разработанное в ходе консультаций с беременными женщинами и другими лицами и при их непосредственной поддержке.
- ➔ Исследователи и спонсоры разработки препаратов должны защищать беременных и кормящих женщин и других лиц, обеспечивая их нормальное включение в исследования III фазы. Для этого доклинические токсикологические исследования в области разработки и репродуктивной токсикологии должны проводиться на более ранних этапах исследовательского процесса (не позднее фазы IIb).
- ➔ В рамках национальных программ необходимо собирать и анализировать данные о ТБ у женщин и других лиц во время беременности. Чтобы понять безопасность применения существующих и будущих противотуберкулезных препаратов при беременности, необходимо в срочном порядке использовать различные подходы, включая индикаторные площадки, проспективные когорты и исследования по мониторингу исходов родов.
- ➔ Исследователи, спонсоры разработки препаратов и лица, принимающие решения, должны признать, что существуют различия в вопросах безопасности для беременных и кормящих женщин и других лиц. Поэтому включение исследований, данные и политики следует рассматривать отдельно.
- ➔ Спонсоры исследований и разработки препаратов, а также другие соответствующие заинтересованные стороны должны привлекать беременных и кормящих женщин, а также других лиц и сообщества, непосредственно затронутых ТБ, ко всему исследовательскому процессу – от доклинических и клинических исследований до разработки и внедрения инноваций. Беременные и кормящие женщины и другие лица обладают уникальными возможностями оценить риски и преимущества исследований, которые затронут их самих, и могут предоставить важную обратную связь, необходимую для успешного проведения испытаний и выработки политики.
- ➔ Спонсоры исследований и разработки препаратов, а также национальные программы должны делиться информацией о методах лечения, вакцинах и процессе исследования с сообществом до начала исследования и на протяжении всего процесса исследования на доступном, простом языке, чтобы они могли вносить

свой вклад в процесс исследований и принимать обоснованные решения в отношении собственного здоровья и своего участия в них.

- **Выполнение этих рекомендаций ускорит прогресс в разработке научно обоснованных вмешательств и улучшит состояние здоровья женщин и других лиц в период беременности, после родов и грудного вскармливания, затронутых туберкулезом. Мы приглашаем вас присоединиться к нам, отказаться от соблюдения статуса-кво и созидать будущее, в котором беременные женщины и другие лица будут иметь доступ к полному набору научных достижений и достижений в области здравоохранения.**

ССЫЛКИ

1. Miele K, Morris SB, Tepper NK. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):1444-53.
2. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health.* 2014 Dec;2(12):e710-716.
3. Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J.* 2020 Mar 19;55(3):1901886.
4. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Apr 1;185(7):779-84.
5. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Dec 1;55(11):1532-49.
6. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381:1333-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1813060
7. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 May 2. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UCN-TB-2022-2>
8. World Health Organization. Screening, diagnosis and treatment of tuberculosis disease in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2023, February 7. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240057562>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinations and breastfeeding [Internet]. 2023 May 2. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/vaccinations-medications-drugs/vaccinations.html>

Данная публикация стала возможной благодаря поддержке американского народа через Агентство США по международному развитию (USAID). Ответственность за содержание лежит исключительно на автора. Содержание публикации может не совпадать с мнением USAID или правительства США, а также участников или сотрудников консорциума.