

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес места нахождения организации	127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(495)681-84-22 (приемная директора) 8(496)681-07-46 tbcripp@mail.ru a.samoilova.nmrc@mail.ru
Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Использование сурфактант-терапии для сокращения сроков интенсивной фазы химиотерапии больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителей
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	70

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 16 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 8 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

И.о. Директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):

Использование сурфактант-терапии для сокращения сроков интенсивной фазы химиотерапии больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации - разработчика метода:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему:

Васильева Ирина Анатольевна – и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода:

Планируется проведение клинической апробации нового метода лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Метод заключается в использовании на фоне схемы противотуберкулезных препаратов, воздействующих на возбудителя, патогенетического метода сурфактант – терапии, влияющей на интенсивность рассасывания специфического воспаления в легочной ткани. При сурфактант-терапии больным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью будет проводиться ингаляционное введение препарата нативного сурфактанта на этапе интенсивной фазы химиотерапии по 5 режиму. Восстановление, за счет введения препарата сурфактанта, собственной сурфактантной системы легких, всегда нарушенной у больных деструктивным туберкулезом, способствует рассасыванию инфильтрации, в том числе вокруг каверн, и очаговых изменений в легких. Эти процессы всегда сопровождают заживление туберкулеза на фоне химиотерапии, но при значительном объеме поражения легких и у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя занимают много времени и бывают недостаточны, ухудшая результаты лечения. Применение сурфактант-терапии ускорит процессы репарации, уменьшит сроки интенсивной фазы химиотерапии, а значит и всего процесса лечения.

Лечение туберкулеза с ШЛУ МБТ будет осуществляться, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по V режиму химиотерапии

Имеющиеся научные данные и доказательства возможности сокращения сроков интенсивной фазы химиотерапии при использовании сурфактант-терапии, полученные в данной клинической апробации, позволят обосновать новые подходы к патогенетической терапии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, снизить затраты государства на лечение самой сложной и дорогостоящей в лечении категории пациентов.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты:

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в течение последних 15 лет включает Российскую Федерацию в список стран с высоким бременем туберкулеза с множественной, в том числе с широкой, лекарственной устойчивостью возбудителя. Это связано с увеличением показателей по заболеваемости и распространенности туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью, а также ростом абсолютного числа таких больных. Так за последние 10 лет в Российской Федерации доля впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возросла с 11,4% до 26,8%, а в ряде субъектов достигла 30% и выше (для сравнения данный показатель в США равен 1,1%, Великобритании - 1,2%, Германии - 2,9%, Китае - 5,7%, Индии 2,2%). При этом, по абсолютному числу больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью РФ является третьей страной в мире после Китая и Индии.

Эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в настоящее время низкая и составляет 28%, это связано с необходимостью аккуратного ежедневного приема комбинации из шести-семи лекарственных препаратов в течение двух лет, часто при плохой переносимости пациентом, что способствует высокой частоте отрывов от лечения.

В связи с внедрением в клиническую практику новых противотуберкулезных и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью, способных эффективно подавить в организме популяцию микобактерий туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, целесообразно изучить возможности интенсификации и репаративных процессов, обеспечивающих заживление патологических органных изменений, в том числе тканевых разрушений (деструкций), вызванных туберкулезом.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов:

Сурфактант-терапия успешно использовалась у больных туберкулезом, при лечении которых применялись препараты 1 и 2 ряда. Исследований когорт больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, лечущихся по V режиму химиотерапии (включая и препараты 3 ряда) не проводилось.

Отличие методов состоит в том, что впервые предложено проводить ингаляционное введение препарата нативного сурфактанта для усиления процессов репарации в интенсивную фазу химиотерапии по V режиму у взрослых больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью.

Внедрение сурфактант-терапии в схему лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью будет способствовать повышению эффективности лечения этой самой тяжелой категории больных туберкулезом, приведет к сохранению жизни

больным, снижению смертности от туберкулеза в Российской Федерации, а также к уменьшению экономических потерь страны, связанных с нетрудоспособностью граждан.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений

Таблица 1

Частота неблагоприятных побочных реакций при ингалировании сурфактанта на фоне приема противотуберкулезных препаратов

Побочная реакция	Механизм возникновения и предотвращения	Частота
Головокружение	<p>В результате активных дыхательных движений, на которые переходят некоторые пациенты во время ингаляции, что приводит к снижению CO₂.</p> <p>Быстро проходит при переходе на обычный режим дыхания.</p> <p>Инструктировать пациента по методике дыхания при ингаляции и следить за выполнением инструкций (инструкция прилагается).</p>	5-10%
Кровохарканье	<p>Возникает у пациентов, уже имевших в анамнезе эпизоды кровохарканья. Связано с улучшением отхождения мокроты и казеозного некроза с внутренних стенок каверны, при этом очищаются поврежденные стенки сосудов.</p> <p>Не включать в исследование пациентов с кровохарканьем в анамнезе.</p>	0,2-0,5%
Аллергический альвеолит	<p>Аллергическая реакция на вдыхание сурфактанта - проявляющаяся одышкой и диссеминированным процессом в легких. Быстро купируется (исчезают клинические и рентгенологические проявления) при отмене сурфактанта и введении антигистаминных препаратов или глюкокортикостероидов.</p> <p>Выводить из исследования таких пациентов</p>	0,002 (1 случай на 500)

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):

Rosenberg O., V. Erokhin, O. Lovacheva et al. The application of the liposome form of lung

surfactant (Surfactant-BL) for complex treatment of multi-drug resistant tuberculosis. 6th international conference "Liposome advances", London: 2003. 61-62.

Rosenberg O., Bautin A., Osovskich V. et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 78-78.

Erokhin V.V, Chenichenko N.V., Lepekha L.N., et al., Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). *Eur.Respir.J.*2003; 22: (Supplement 40) 340-340. Импакт-фактор 10.569 (Scopus)

Ловачева О.В., Черниченко Н.В., Евгущенко Г.В. и соавт. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; (10) 12-17. Импакт фактор – 0,535 (РИНЦ)

Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система легких при туберкулезе. Москва. Нью-терра. 2013, с.260.

Агапов Ю.Я., Бондарев И.М., Волкова Н.В. Активность лёгочного сурфактанта при экспериментальном туберкулёзе // *Пробл. туб.* – 1976. - №6. - С.73-77. Импакт фактор – 0,535(РИНЦ)

Багирова И.М. Морфо-функциональное состояние лёгких при экспериментальном туберкулёзе лёгких и его лечении: Авто- реф. дис. канд. биол. наук. - М., 1979. - 20с.

Барина И.В. Состояние сурфактанта при некоторых экспериментальных условиях и при хронических неспецифических заболеваниях лёгких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1971. - 20с.

Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В. Сурфактант лёгких. - Киев: Здоровя, 1981. - 160с.

Биркун А.А., Загорулько А.К., Кабисов Р.К. Поверхностно- активные свойства лёгочной ткани в оценке послеоперационного периода у больных туберкулёзом // *Пробл. туб.* - 1984. - №6. - С.53-55. Импакт фактор – 0,535 (РИНЦ)

Бойков А.К. Тонкое строение клеток II типа лёгочной альвеолы у собак в очаге туберкулёзного воспаления // *Тр. Моск. НИИ туберкулёза.* - 1975. -Т. 78. - С.64-67.

Бондарев И.М., Агапов Ю.Я., Волкова Н.В. Изменение лёгочного сурфактанта при туберкулёзной инфекции // *Пробл. туб.* - 1975. - №4. - С.62-68. Импакт фактор – 0,535(РИНЦ)

Ando T., Kimura T., Kawabata S. Severe respiratory failure with pulmonary tuberculosis during initial of chemotherapy // *Kekkaku.* - 1989. - Vol. 64. - No 8. - P.519-527. Импакт фактор – 0,114 (Scopus)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Анализируя результаты своих наблюдений R.E.Pattle [Pattle R.E. Propertion function and origin of the alveolar lining layer // *Nature.* – 1955. – Vol. 175. – P.1125-1126.] сделал вывод, что легочные альвеолы содержатся поверхностно-активное вещество, которые адсорбируются на границе раздела фаз воздух-жидкость. Дальнейшая история открытия и изучения сурфактантной системы легких, позволила сформулировать современное представление о сурфактанте, как о многокомпонентной системе клеточных и неклеточных элементов, обеспечивающих антиателектатическую, противоотечную, защитную и ряд других функций легких. Сурфактант на 80- 90% состоит из липидов, на 8-10% - сурфактант-

ассоциированных белков и на 2-4% -углеводов. Липиды представлены различными фосфолипидами, среди которых преобладает фосфатидилхолин. Изучены функции сурфактантной системы в организме человека и животных, а также механизмы синтеза сурфактанта, его секреции и утилизации. Ведущая роль в продуцировании сурфактанта принадлежит альвеолоцитам II типа, а утилизирующая - альвеолярным макрофагам. Эти данные изложены в ряде публикаций, обобщающих фундаментальные работы как в нашей стране, так и за рубежом.

Излечение больных туберкулезом зависит от двух взаимосвязанных факторов: подавления размножающейся популяции микобактерий туберкулезного комплекса с помощью противотуберкулезных препаратов и антимикробных препаратов с антимикобактериальной активностью и регрессии туберкулезных изменений в пораженных органах путем репаративных процессов, в которых принимает участие и сурфактантная система.

Нарушения в системе легочного сурфактанта вносят существенный вклад в патогенез многих заболеваний, в их числе: респираторный дистресс-синдром новорожденных и взрослых, тяжелые пневмонии, в том числе вирусной этиологии, туберкулез легких, термохимические ожоги дыхательных путей, силикоз и многие другие.

Практически полное отсутствие легочных ПАВ обнаружено у людей и экспериментальных животных непосредственно в очагах острой и хронической пневмонии, туберкулезного воспаления. На основании этих наблюдений возникло представление, согласно которому бактерии и/или продукты их жизнедеятельности оказывают прямое влияние на мембраны сурфактанта, вызывая изменения его биохимического состава и физико-химических свойств [9,10,11]. С получением в мире препаратов сурфактанта появилась возможность коррекции этих нарушений. Препараты сурфактанта отличаются по составу и свойствам. В настоящее время предпочтение отдают природным (нативным) препаратам сурфактанта, которые по своим свойствам и составу приближены к естественному природному сурфактанту легких человека. В состав этих препаратов входят основные классы фосфолипидов, гидрофобные сурфактант-ассоциированные белки, нейтральные липиды, свободные жирные кислоты и ряд не идентифицированных компонентов.

Есть данные, что природный препарат сурфактанта при ингаляционном и интратрахеальном введении оказывает следующие действия:

- восполняет содержание фосфолипидов на альвеолярной поверхности, восстанавливая механику дыхания и устраняя ателектазы,
- улучшает мукоциллиарный клиренс,
- сорбирует на поверхности везикул сурфактанта токсические компоненты и выводит их с мокротой,
- повышает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и восстанавливает их дифференцировку,
- уменьшает секрецию агрессивных цитокинов лейкоцитами и подавляет активность эозинофилов,
- уменьшает объем поражений от химических (блеямицин, продукты горения) и физических (термическое и лучевое повреждение) воздействий,
- при многократном введении увеличивает синтез собственного сурфактанта,
- способствует репарации различных повреждений легочной паренхимы,

- уменьшает интерстициальный и внутриальвеолярный отек и способствует переносу кислорода через альвеолокапиллярную мембрану.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью клинической апробации является уменьшение сроков интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью путем использования ингаляционного введения препарата нативного сурфактанта в интенсивной фазе химиотерапии на фоне химиотерапии по V режиму.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность химиотерапии на момент завершения интенсивной фазы по 5 режиму у пациентов, получавших и не получавших сурфактант-терапию;
2. Определить сроки завершения интенсивной фазы лечения у пациентов, получавших и не получавших сурфактант-терапию;
3. Определить частоту и виды нежелательных реакций на ингаляционное введение препарата нативного сурфактанта;
4. Определить частоту и виды нежелательных явлений во время интенсивной фазы химиотерапии у пациентов, получавших и не получавших сурфактант-терапию;
5. в группах пациентов реакций.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности:

В клинической апробации будут использованы рекомендованные ВОЗ, Российским обществом фтизиатров и Приказом Минздрава от 29 декабря 2014 года №951 «Об утверждении методических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания» лекарственные препараты для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. В 2008 году препарат сурфактант-БЛ был зарегистрирован для использования в комплексной терапии туберкулеза легких. Регистрации препарата сурфактант-БЛ для лечения туберкулеза легких предшествовали многолетние пилотные клинические исследования, в результате которых были получены данные об эффективности и безопасности препарата у больных туберкулезом. Так как с того времени для лечения туберкулеза стали использоваться новые препараты, эффективные при туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью, то будет, кроме сравнения сроков интенсивной фазы лечения у пациентов, получавших и не получавших сурфактант-терапию, проведена оценка эффективности и безопасности применения сурфактанта на фоне химиотерапии по V режиму. Для чего будут использоваться рутинные методы: клиническое наблюдение, рентгенологические, бактериологические и лабораторные, предусмотренные для контроля лечения у больных туберкулезом.

12. Описание дизайна клинической апробации

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

Критерии эффективности терапии к моменту завершения интенсивной фазы химиотерапии по 5 режиму у больных туберкулезом:

- Сроки и частота исчезновения/уменьшения клинических симптомов у больных, получающих и не получающих сурфактант-терапию;
- Сроки и частота уменьшения рентгенологических изменений, характерных для туберкулеза (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений, истончение стенок каверн, закрытие полостей распада) у больных, получающих и не получающих сурфактант-терапию;
- Сроки и частота уменьшения массивности бактериовыделения/прекращение бактериовыделения по данным люминисцентной микроскопии и посева мокроты на жидкую питательную среду Мидлбука и плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена;
- Сроки успешной интенсивной фазы химиотерапии по V режиму у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, получавших и не получавших сурфактант-терапию

Первичные критерии оценки эффективности:

- Исчезновение (при его наличии) проявлений интоксикационного синдрома, вызванного туберкулезом. Частота прекращения бактериовыделения, подтвержденная методом микроскопии мокроты на КУМ, культуральным исследованием мокроты на МБТ ежемесячно в течение всего периода интенсивной фазы лечения (доля больных, %). Наблюдение прекращается при решении о завершении интенсивной фазы лечения по любой причине.

Критерием успешного завершения интенсивной фазы лечения является получение 4 отрицательных результатов посева подряд с интервалом в 1 месяц.

Вторичные критерии оценки эффективности:

Динамика рентгенологической картины (полное или частичное рассасывание инфильтративных изменений, истончение стенок полостей распада, закрытие полостей распада) через каждые два месяца в течение всей фазы интенсивного лечения (доля больных, %). Наблюдение прекращается при решении о завершении интенсивной фазы лечения по любой причине.

При обязательном проведении КТ ОГК перед включением в исследование (перед 1 ингаляцией сурфактанта для основной группы) и при завершении интенсивной фазы лечения. Наблюдение прекращается при решении о завершении интенсивной фазы лечения по любой причине.

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных реакций различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением сурфактанта (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала сурфактант-терапии.
- Частота возникновения нежелательных реакций различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, связанные с препаратами, включенными в схему химиотерапии туберкулеза (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала лечения у пациентов, принимавших и не принимавших сурфактант-терапию.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия проведения, иное)

Дизайн клинической апробации:

Сравнительное когортное исследование сроков, эффективности и безопасности интенсивной фазы лечения у взрослых больных туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, получавших лечение по V режиму химиотерапии, принимавших и не принимавших сурфактант-терапию. По показаниям у пациентов обеих групп может использоваться пневмоперитонеум.

Основную группу пациентов составят взрослые больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, получающие в интенсивную фазу химиотерапии по V режиму препарат сурфактанта (подробное описание метода – в п. 12.3)


Группой сравнения будут взрослые больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, не получавшие в интенсивную фазу химиотерапии по V режиму препарат сурфактанта.

Интенсивная фаза химиотерапии туберкулеза у больных обеих групп будет проводиться по индивидуализированному V режиму в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров (РОФ) по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Согласно этим рекомендациям длительность интенсивной фазы V режима химиотерапии продолжается до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах.

Рисунок 1

Схема проведения клинической апробации





Статистическая обработка данных, оценка сроков эффективности и безопасности лечения в интенсивной фазе по группам

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Начинается сурфактант терапия сразу после назначения всех препаратов, входящих в схему химиотерапии, то есть на фоне полностью развёрнутой противотуберкулёзной химиотерапии. Химиотерапия проводится во время сурфактант-терапии и продолжается после ее завершения. Каких-либо предпочтений или противопоказаний к определенным противотуберкулезным и антибактериальным препаратам или их сочетаниям не установлено. В случаях частичной или полной отмены химиотерапии из-за выраженных нежелательных побочных реакций на препараты, входящие в схему химиотерапии, ранее начатая сурфактант-терапия может быть продолжена, чтобы не снизить ее эффективность. Во время сурфактант-терапии введение препарата нативного сурфактанта проводят ингаляционно

Пациент должен быть обязательно обучен медицинским персоналом технике проведению ингаляции сурфактантом-БЛ, чтобы обеспечить максимальное поступление сурфактанта в легочную ткань [прилагается инструкция по методике дыхания при ингалировании с использованием компрессорного небулайзера и приспособления к нему - экономайзера].

Дозы и режим ингаляций при сурфактант-терапии:

Одна ингаляция эмульсии нативного препарата сурфактант содержит 25 мг препарата. Первые 2 недели проводят по 5 ингаляций в неделю (исключая субботу и воскресенье), следующие 3-6 недели – проводят по 3 ингаляции в неделю (через 1-2 дня). Следующие 7-16 недели проводят по 2 ингаляции в неделю. Продолжительность полного курса - 16 недель, число ингаляций для каждого пациента -44. Суммарная доза сурфактанта - 1100 мг на курс. Сурфактант- терапия может быть прервана в любой день по желанию пациента или по любой другой причине, то есть ее прекращение не требует каких-либо действий по постепенному снижению дозы.

**Способ введения, кратность и суточные дозы препарата нативного сурфактанта
(препарата апробируемого метода).**

МНН	Способ введения и кратность приема	Суточные доза препарата не зависимо от массы тела пациента
Сурфактант Нативный препарат из легких крупно рогатого скота	1- 2 недели по 5 раз в неделю ингаляционно 1 раз в день	25 мг в суспензии
То же	3 - 8 неделя по 3 раза в неделю ингаляционно 1 раз в день	25 мг в суспензии
То же	9-16 неделя по 2 раза в неделю ингаляционно 1 раз в день	25 мг в суспензии

Методика дыхания при проведении ингаляций сурфактанта-БЛ.

Компрессорный ингалятор приводится в рабочее состояние, в его контур обязательно включается экономайзер. Экономайзер представляет собой т-образную трубку с тремя отверстиями, которая присоединяется к воздуховоду в месте соединения с компрессором или небулайзером. При включенном ингаляторе закрытие отверстия экономайзера пальцем обеспечивает прохождение воздушного потока в небулайзер и распыление препарата, а открытие отверстия экономайзера прерывает воздушный поток, тем самым прекращая распыление препарата. Синхронизируя работу экономайзера (закрытие и открытие его отверстия пальцем) и дыхание, следует добиться, чтобы препарат распылялся только во время глубокого вдоха через загубник ингалятора. Это обеспечит максимальную доставку препарата в дыхательные пути, т.е. эффективное использование дорогостоящего препарата за счет минимизации его потерь при ингаляции.

Проведению ингаляций пациента обучает медицинский персонал, используя в качестве распыляемого препарата физиологический раствор, 2-4 мл которого заливают в камеру небулайзера. Далее пациент делает:

- Выдох, берет загубник в рот, плотно обхватывая губами
- Начинает медленный вдох и закрывает отверстие экономайзера пальцем (начинается распыление препарата)
- Вдох продолжается, экономайзер закрыт
- экономайзер открывается (убирается палец с отверстия экономайзера), при этом вдох продолжается или дыхание задерживается
- Экономайзер открыт – начинается выдох, лучше вынуть загубник изо рта.

Сделать несколько обычных дыхательных движений и повторить вдыхание эмульсии

сурфактанта. Больной не должен уставать во время процедуры.

Нельзя форсировать дыхание во время ингаляции. Если у больного возникает усталость, необходимо сделать перерыв на 15-20 минут и продолжить ингаляцию.

- Внимание! Из рта и носа пациента при выдохе не должно поступать «облачко» аэрозоля. Наличие такого «облачка» указывает на то, что аэрозоль не вдыхается, а задерживается в ротовой полости и глотке. Следует отрабатывать правильные приемы дыхания и добиться правильного проведения ингаляции. Только после этого можно приступать к сурфактант-терапии.

Для оценки эффективности апробируемого метода перед началом лечения все пациенты пройдут обязательный комплекс обследования, в который входит:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты на микобактерии туберкулеза методами: микроскопическими, культуральными на жидких и плотных питательных средах не менее чем двукратно;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза культуральными методами с использованием жидких или плотных питательных сред, ПЦР;
- рентгенография органов грудной клетки каждые 2 месяца, с обязательной компьютерной томографией при включении в исследование и при завершении интенсивной фазы химиотерапии;
- клинический и биохимический (билирубина, АЛТ, АСТ) анализ крови (раз в 2 месяца, по показаниям чаще).

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Длительность клинической апробации нового метода лечения – 12 месяцев с последующим наблюдением до конца лечения.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п.12.1 настоящего протокола клинической апробации.

В настоящем исследовании не предусмотрено никаких данных, которые будут вноситься непосредственно в ИРК, без отражения этой информации в первичной

документации. Все данные, касающиеся настоящего исследования, вначале будут вноситься в первичную документацию, а затем регистрироваться в ИРК.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

1. Возраст – 18 лет и старше.
2. Туберкулез легких с подтвержденной культуральным методом широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.
3. Отрицательный результат исследования крови на антитела к ВИЧ, которое проведено не более чем за 3 месяца до начала исследования.
4. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского (Karnofsky): больной способен, как минимум, сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Туберкулез других локализаций
2. Беременность и лактация
3. Легочное кровотечение в анамнезе
4. Операция на легких в анамнезе
5. Индивидуальная лекарственная непереносимость, не позволяющая назначить полную комбинацию противотуберкулезных и антибактериальных препаратов по 5 режиму или невозможность их включения в схему из-за сопутствующих заболеваний
6. Индивидуальная лекарственная непереносимость препарата сурфактанта
7. Декомпенсация любой системы организма

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Досрочное прекращение участия пациента в клинической апробации возможно по следующим причинам:

1. Решение пациента и/или его законного представителя/
2. Возникновение лекарственной непереносимости к сурфактанту или основным компонентам химиотерапии по 5 режиму.
3. Развитие интеркурентных заболеваний или обострение фоновых, требующих отмены противотуберкулезной терапии или сурфактант-терапии

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Для больных основной группы:

вид помощи – специализированная медицинская помощь, форма - плановая; условия – стационарно.

Для больных контрольной группы:

вид помощи – специализированная медицинская помощь, форма - плановая; условия – стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Таблица 3

Перечень медицинских услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1664н (ред. от 29.09.2016) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
A11.09.007.001	1	44	Ингаляторное введение лекарственных препаратов через небулайзер

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения.

Таблица 4

Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии туберкулеза и предупреждения потенциальных рисков

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Средняя дневная доза	Средняя курсовая доза
R07AA	Сурфактант	44	25мг	1100 мг

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень параметров эффективности

- Уменьшение срока интенсивной фазы химиотерапии по V режиму
- уменьшение рентгенологических изменений, характерных для туберкулеза (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений) и истончение стенок полостей распада, закрытие полостей распада;
- уменьшение/прекращение бактериовыделения по данным люминисцентной

микроскопии и посевов мокроты пациентов на жидкую питательную среду Мидлбура и плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Снижение величины совокупных финансовых потерь, связанных с лечением одного пациента в интенсивной фазе химиотерапии.
2. Частота и выраженность нежелательных явлений при химиотерапии в интенсивной фазе в группе получавших и не получавших сурфактант-терапию.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности:

Сроки оценки параметров в рамках непосредственных и ближайших результатов определяются в пункте 12.2 протокола и регистрируются в общей части ИРК пациента.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителях. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов (п. 22 настоящего протокола).

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Информация из ИРК будет внесена в специально разработанную в Microsoft Excel 2016 базу данных. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью программ Epi Info version 3.5.3, Биостатистика для Windows версия 4.03, Microsoft Excel 2016. Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Определение сроков интенсивной фазы у больных, получавших и не получавших сурфактант-терапию будет проведено с использованием среднего показателя и его ошибки ($M \pm m$) в днях.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

Для расчета численности пациентов использован выборочный метод исследования. Проведён предварительный анализ сроков лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя для установления ошибки средней величины, стандартного отклонения.

Расчет выборочной совокупности для когортного исследования был проведен по формуле:

$$n = (t^2 * \sigma^2) / m_1^2$$

$$n = (1.96^2 * 1.29^2) / (0.32)^2 = (3.846 * 1.6641) / 0.1024 = 62,7$$

, где

- t – доверительная вероятность, величина стандартного нормального распределения, соответствующая уровню достоверности (принята 1,96 для двустороннего теста на уровне 0,05)

- σ – стандартное отклонение средней величины, определенное при предварительных наблюдениях при анализе результатов лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (значение 1.29)

- m_1 – допустимая ошибка отклонения от генеральной средней получена расчетным путем на основании предварительных наблюдений результатов лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Таким образом, минимальное количество больных, которые должны быть взяты в исследование, составляет 126 человек (по 63 человек в каждой группе). При определении размеров выборки учтены обстоятельства, связанные с возможным «отсевом» больных из-за отказа от участия в апробации, нарушения пациентом протокола апробации, появления побочных реакций и прочее. Поэтому количество больных целесообразно увеличить, чтобы конечное число больных в каждой группе с учетом возможного отсева составляло не менее 70 чел., а в целом в исследование следует включить 140 человек (по 70 в каждой группе).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др.

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту по протоколу клинической апробации метода лечения

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	15,84 руб

2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	135,85 руб.
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	0,9
4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	2,10
4.1. Из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	0
Итого:	154,69

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н., проф.

 И.А.Васильева

22 февраля 2018 г.



Приложение к протоколу метода:
**Использование сурфактант – терапии для
сокращения сроков интенсивной фазы
химиотерапии больных туберкулезом
легких с широкой лекарственной
устойчивостью возбудителя**

Индивидуальная регистрационная карта

Сравнительное когортное исследование эффективности, безопасности и сроков интенсивной фазы лечения у взрослых больных туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, получавших лечение по V режиму химиотерапии, принимавших и не принимавших сурфактант-терапию.

I. Данные об исследовательском центре

Лечебное учреждение	
Ф.И.О. ответственного за проведение клинического исследования	
Ф.И.О. лечащего врача	

II. Общие данные о пациенте

Код пациента			
Возраст	Масса тела	Рост	Пол М, Ж
Дата выявления туберкулеза			
Срок лечения до включения в клиническую апробацию			
Дата включения в клиническую апробацию			
Диагноз на момент включения в клиническую апробацию			
Дата завершения (день.мес.год) интенсивной фазы и ее срок в днях			
Диагноз на момент завершения интенсивной фазы			
Данные о завершении клинической апробации	Прошел весь курс лечения, досрочный выход из исследования (по медицинским показаниям, по желанию пациента, нарушение режима, иное)		

III. Описание туберкулезного процесса

Форма туберкулеза	Инфильтративная, кавернозная, фиброзно-кавернозная		
Наличие отсевов в другие участки легких	Да, нет		
Основная локализация процесса (по номерам сегментов) без отсевов	Правое легкое: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 Левое легкое: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (обвести)		
Наличие деструкций (размер для двух самых больших)	Количество деструкций	Размер 1-й	Размер 2-й

Схема поражения (нарисовать)			

IV. Противотуберкулезная химиотерапия в интенсивной фазе

Наличие устойчивости МБТ к препаратам	
Схема химиотерапии (препараты), которые получает больной	
Изменение схемы во время клинической апробации: Отмена: Добавление:	
Непереносимость препаратов во время клинической апробации (на момент начала исследования)	
Нежелательные побочные эффекты на препараты во время клинической апробации	

V. Побочные эффекты применения нативного препарата сурфактанта в ингаляциях (только для пациентов основной группы)

Описание побочных эффектов и кол-во ингаляций до момента их возникновения.	если имелись
Отмена препарата (количество полученных ингаляций и дата отмены)	

Карта учета ингаляций сурфактанта-BL (только для пациентов основной группы)

Код пациента		
Дата первой ингаляции-	Дата последней ингаляции -	Всего ингаляций -

	Пон	Вт	Ср	Чет	Пят	Суб-вос
1 неделя	+	+	+	+	+	
2 неделя	+	+	+	+	+	
3 неделя	+		+		+	
4 неделя	+		+		+	
5 неделя	+		+		+	
6 неделя	+		+		+	
7 неделя	+		+		+	
8 неделя	+		+		+	
9 неделя	+			+		
10 неделя	+			+		
11 неделя	+			+		
12 неделя	+			+		
13 неделя	+			+		
14 неделя	+			+		
15 неделя	+			+		
16 неделя	+			+		

Памятка:

+ дни приема ингаляций, не менее чем за 1 час до приема пищи или не ранее чем через 2 часа после приема пищи

1 и 2 неделя ингаляции по 25мг (за один или два приема) ежедневно кроме субботы и воскресенья.

3 и 8 неделя включительно ингаляции по 25 мг (за один прием) через день, всего 3 раза в неделю.

9 и 10 неделя ингаляции по 25 мг (за один прием 2 раза в неделю)

Динамика клинических данных

<i>Данные</i>	<i>До клинической аprobации</i>	<i>Срок исчезновения симптома</i>
Температура тела (° C)		
Кашель (нет, умерен., выраженный)		
Одышка (нет, при физической нагрузке, в покое)		

	<i>До клинической аprobации</i>	Через 4 месяца	Окончание интенсивной фазы
Масса тела (кг)			

Формула крови

Лейкоциты (10⁹/л)	<i>До клинической аprobации</i>	Через 4 месяца	Окончание интенсивной фазы

Нейтрофилы: п/ядерные(%) сегментоядерн ые (%)			
Эозинофилы (%)			
Лимфоциты (%)			
Моноциты (%)			
СОЭ (мм/час)			

Биохимические показатели крови			
	<i>До клинической апробации</i>	Через 4 месяца	Окончание интенсивной фазы
Билирубин: общий непрямой прямой			
АЛТ			
АСТ			

Характер мокроты

	<i>До</i> <i>клинической</i> <i>апробации</i>	Через 2 недели	Через 1м еся ц	Через 2 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяца	Оконча н ие и н те нс и в н о й ф аз ы
Объем мокроты							
Характер мокроты (слиз., слизисто-гнойная, гнойная)							
Откашливание мокроты (легко, с трудом)							

**Микробиологическое исследование мокроты
или иного диагностического материала из дыхательных путей (указать)**

	<i>До клинической апробации</i>	Срок получения первого отрицательн ого результата Дата/количе ство дней	Срок получения четырёх отрицательных посевов с интервалом в месяц Дата/количество дней
Бактериоскопия Отр/пол (в крестах)			
Посев Жидкие среды (в крестах)			
Посев плотные среды (в крестах)			
ПЦР			

Рентгенологические данные							
	<i>До клинической апробации</i>	Через 2 мес.	Через 4 мес	Через 6 мес	Через 8 мес	Через 10 мес	К моменту окончания интенсивно й фазы

Инfiltrация (уменьшен, без динам., увеличение)							
Наличие деструкций							
Размер деструкции (уменьшен, без динам., увеличение)							
Закрытие всех деструкций (каверны) (да, нет)							
Закрытие части деструкций							
Очаговые изменения (рассасывание, уплотнение, уменьшен, без динам., увеличение)							
Дополнительные данные							

Комментарий лечащего врача по особенностям лечения (отметить аспекты, не нашедшие отражения в таблицах)

**СОГЛАСИЕ
НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ
АПРОБАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Использование сурфактант-терапии для сокращения сроков интенсивной фазы химиотерапии больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителей» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

И.о. Директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.