

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	Персонализированное лечение микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией на основе диагностики лекарственной устойчивости возбудителя
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	65

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 23 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 14 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

профессор, д.м.н.



И.А. Васильева

27 февраля 2019 года

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

Персонифицированное лечение микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией на основе диагностики лекарственной устойчивости возбудителя

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России), 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д.4., к.2.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Директор ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, д.м.н., проф. Васильева Ирина Анатольевна

Условные обозначения:

НЯ - нежелательные явления
ПЦР – полимеразная цепная реакция
МАК – *Mycobacterium avium-intracellulare complex*
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж
КА – клиническая апробация
АБТ – антибактериальная терапия

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Российская Федерация испытывает значительное бремя смертности от СПИДа. В соответствии с распоряжением правительства РФ от 20 октября 2016 года №2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» снижение смертности от СПИДа признано государственным приоритетом. Если туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией диагностируется и лечится в противотуберкулезной сети, то микобактериозы выявляются реже и представляют большие сложности для врачей-

инфекционистов в плане лечения. В НМИЦ ФПИ разработан метод ранней диагностики и лечения микобактериоза, на основе включения в традиционный алгоритм обследования пациента с подозрением на микобактериальную инфекцию исследования образца крови на выявление МБТ/НТМБ культуральным методом, а также выявления ДНК НТМБ суммарных генов нетуберкулезных микобактерий *meth* и *tuf* методом ПЦР из различных биологических субстратов: мокроты, БАЛЖ, крови, кала, мочи, биоптатов и костного мозга. При наличии положительного результата на выявление ДНК НТМБ методом ПЦР (до получения данных культурального исследования) у больного и при наличии любого одного из трех симптомов:

- Фебрильная лихорадка в течение 2 недель при отсутствии эффекта от проводимой неспецифической антибактериальной терапии (АБТ).

- Полиорганное поражение: кишечника, костного мозга, легких, лимфатических узлов (медиастинальных, внутрибрюшинных, забрюшинных, периферических), селезенки, печени.

- Анемия: уровень эритроцитов менее $3 \times 10^{12}/л$ и/или уровень гемоглобина менее 90 г/л

начинается терапия микобактериоза по схемам, включающим кларитромицин, рифабутин или рифампицин, этамбутол и по показаниям добавляется левофлоксацин и/или амикацин. Схема терапии затем корректируется на основании переносимости лечения и определения видовой принадлежности возбудителя, ее устойчивости к лекарственным препаратам.

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

В Российской Федерации, как и в других странах мира отмечаются случаи поздней презентации ВИЧ-инфекции. Поздняя презентация – это выявление пациента сразу же в продвинутой стадии ВИЧ-инфекции, то есть стадии 4Б-4В(СПИД). Наиболее частыми возбудителями оппортунистических инфекций у больных СПИДом выступают *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellularem complex*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, при этом основная летальность связана с заболеваниями вызванными микобактериальной инфекцией (МБТ и НТМБ). Согласно МКБ-10, пациенты с ВИЧ и микобактериозом, также, как и пациенты с туберкулезом, отнесены к коду В20.0 («болезнь, вызванная ВИЧ с проявлениями микобактериальной инфекции»). Наиболее частой этиологической причиной микобактериозов у больных ВИЧ-инфекцией является *Mycobacterium avium complex* (МАК). По частоте вызываемых инфекций этот вид далеко опережает все остальные НТМБ, являясь этиологической причиной микобактериозов более чем в 95% случаев. МАК-инфекция является истинно оппортунистическим заболеванием и развивается при тяжелом иммунодефиците (наиболее часто – при количестве CD4-лимфоцитов <50 клеток/мкл). Лечение и наблюдение больных ВИЧ-инфекцией с МАК-инфекцией осуществляет врач-инфекционист. Течение заболевания сопряжено с высоким риском летального исхода (до 50% в течение года) Раннее начало адекватной этиотропной терапии с коррекцией по результатам тестирования на лекарственную устойчивость МАК позволяет достичь

значительного улучшения прогноза по выживаемости и эффективности лечения у лиц с глубокой иммуносупрессией.

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

В методе подбора персонифицированного лечения микобактериоза (преимущественно МАК-инфекции) у больных с поздней презентацией ВИЧ-инфекции на основе ранней диагностики, позволяющий принципиально улучшить прогноз по выживаемости и эффективности лечения этого грозного заболевания, соединены клинический, бактериологический и молекулярно-диагностический подход. Раннее начало терапии на основании результатов выявления ДНК НТМБ ПЦР напрямую из диагностических образцов (мокроты, БАЛ, крови, кала, мочи, тканей лимфоузлов и костного мозга), не дожидаясь результата посева (с последующей коррекцией после его получения), позволяет достигнуть 70% выживаемости в течение года лечения.

Применение метода на когорте ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России показало снижение летальности в 1,5 раза. Предотвращенный экономический ущерб, связанный с внедрением данной методики в масштабах страны, - не менее 50 млн. руб. в год.

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

Таблица 1

Неблагоприятные побочные реакции при применении препаратов для лечения микобактериальной инфекции

Препарат	Частота
Левофлоксацин	
Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны сосудов: флебит. Общие расстройства и нарушения вместе введения: реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Нарушения психики: бессонница.	$\geq 1/100, < 1/10$
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови). Нарушения со стороны нервной системы: сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса). Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов). Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе,	$\geq 1/1000, < 1/100$

<p>диспепсия, метеоризм, запор.</p> <p>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.</p> <p>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз.</p> <p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия</p> <p>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: анорексия.</p> <p>Инфекционные и паразитарные заболевания: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.</p> <p>Общие расстройства и нарушения вместе введения: астения.</p> <p>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение концентрации билирубина в крови.</p> <p>Нарушения психики: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.</p>	
<p>Нарушения со стороны сердца: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.</p> <p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови).</p> <p>Нарушения со стороны нервной системы: парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Нарушения со стороны органа зрения: нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения.</p> <p>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: звон в ушах.</p> <p>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).</p> <p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis) (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).</p> <p>Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления.</p> <p>Общие расстройства и нарушения вместе введения: пирексия (повышение температуры тела).</p> <p>Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек.</p> <p>Нарушения психики: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, агитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары.</p>	<p>≥ 1/10000, < 1/1000</p>
<p>Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.</p>	<p>< 1/10000</p>
<p>Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT , желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).</p> <p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.</p>	<p>Без указания частоты</p>

<p>Нарушения со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия (см. раздел «Особые указания»), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, потеря вкусовых ощущений, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.</p> <p>Нарушения со стороны органа зрения: увеит, преходящая потеря зрения.</p> <p>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: снижение слуха, потеря слуха.</p> <p>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, аллергический пневмонит.</p> <p>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»); панкреатит.</p> <p>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению) (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.</p> <p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия). Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. также раздел «Особые указания»), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.</p> <p>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипергликемия, гипогликемическая кома (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Общие расстройства и нарушения вместе введения: боль (включая боль в спине, груди, конечностях).</p> <p>Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.</p> <p>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом); гепатит, желтуха.</p> <p>Нарушения психики: нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.</p>	
<p>Рифампицин</p>	
<p>Со стороны пищеварительной системы: эрозивный гастрит, гепатит, потеря аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм и диарея</p> <p>Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глutamилпептидазы, концентрации билирубина</p> <p>Аллергические реакции: ангионевротический отек, экссудативная мультиформная эритема, экзантемная нозоподобная эритема, прурит, крапивница;</p> <p>Со стороны нервной системы: дезориентация</p>	<p>$\geq 1/100, < 1/10$</p>
<p>Со стороны пищеварительной системы: острый панкреатит</p> <p>Со стороны системы крови: эозинофилия, лейкопения,</p>	<p>$\geq 1/10000, < 1/1000$</p>

<p>гранулоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия и гемолитическая анемия</p> <p>Аллергические реакции: волчаночноподобные симптомы, такие как лихорадка, слабость, боль в мышцах и связках, появление антинуклеарных антител; поверхностное дыхание, бронхоспазм, отек легких и шок.</p> <p>Со стороны нервной системы: миопатия;</p> <p>Со стороны органа зрения: ухудшение зрения, потеря зрения, неврит зрительного нерва.</p>	
<p>Со стороны пищеварительной системы: псевдомембранозный колит.</p> <p>Со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха и гепатомегалия, которые в большинстве случаев являются транзиторными.</p> <p>Со стороны системы крови: диссеминированная коагулопатия</p> <p>Аллергические реакции: тяжелые аллергические реакции со стороны кожных покровов, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, обыкновенная пузырчатка</p> <p>Со стороны дыхательной системы: острый респираторный дистресс-синдром и пневмонит.</p> <p>Со стороны нервной системы: головная боль, атаксия, нарушение концентрации внимания, повышенная утомляемость, мышечная слабость, боли в конечностях, чувство онемения.</p> <p>Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, нефронекроз, интерстициальный нефрит.</p> <p>Со стороны кожных покровов: чувство жжения кожи.</p> <p>Прочие: индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры, нарушение менструаций.</p> <p>Местные реакции: флебит в месте введения.</p>	<1/10000
Кларитромицин	
<p>Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тревожность, страх, бессонница, «кошмарные» сновидения;</p> <p>Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, диарея, стоматит, глоссит, повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха</p>	$\geq 1/100, <1/10$
<p>Со стороны нервной системы: дезориентация, галлюцинации, психоз, деперсонализация, спутанность сознания.</p> <p>Со стороны пищеварительной системы: псевдомембранозный энтероколит.</p> <p>Со стороны органов чувств: шум в ушах, изменение вкуса (дисгевзия);</p> <p>Со стороны органов кровотока и системы гемостаза: тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния).</p>	$\geq 1/10000, <1/1000$
<p>Со стороны органов чувств: потеря слуха, проходящая после отмены препарата.</p>	<1/10000
<p>Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), анафилактические реакции.</p> <p>Прочие: развитие устойчивости микроорганизмов.</p>	
Изониазид	
<p>Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение</p>	$\geq 1/100, <1/10$
<p>Со стороны нервной системы: чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.</p> <p>Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, стенокардия, повышение артериального давления.</p> <p>Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия,</p>	$\geq 1/10000, <1/1000$

токсический гепатит. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.	
Прочие: гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.	<1/10000
Этамбутол	
Со стороны нервной системы и органов чувств: депрессия, парестезия, головокружение, головная боль, дезориентация в пространстве, галлюцинации, периферические невриты и полинейропатии, ретробульбарный неврит, атрофия зрительного нерва; ухудшение остроты зрения, рефракции и цветоощущения (в основном зеленого и красного цвета), сужение центральных и периферических полей зрения, образование скотом., Со стороны респираторной системы: усиление кашля, увеличение количества мокроты. Со стороны органов ЖКТ: анорексия, металлический привкус во рту, диспептические явления (тошнота, рвота, диарея), боль в животе, нарушение функции печени. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд. Прочие: лейкопения, гиперурикемия, обострение (приступ) подагры, артралгия.	Без указания частоты
Рифабутин	
Со стороны нервной системы и органов чувств: бессонница, головная боль, астения, увеит, помутнение роговицы (при длительном приеме). Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): анемия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, угнетение гемопоэза, гемолиз (редко). Со стороны органов ЖКТ: диспептические явления, изменение вкуса (дисгевзия), тошнота, рвота, диарея, гепатотоксичность (повышение печеночных трансаминаз, желтуха), гепатит, боль в животе. Аллергические реакции: кожные высыпания, зуд, крапивница, дерматит, бронхоспазм, анафилактический шок, лекарственная лихорадка. Прочие: миалгия, артралгия, боль в груди, гриппоподобный синдром.	Без указания частоты
Амикацин	
Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, парестезия, подергивание мышц, судороги, тремор, сонливость, нарушение нейро-мышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания, апноэ), психоз, нарушения слуха (ощущение «закладывания» или шум в ушах, понижение слуха с уменьшением восприятия высоких тонов, необратимая глухота) и равновесия (нескоординированность движений, головокружение, неустойчивость). Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): сердцебиение, артериальная гипотензия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, эозинофилия. Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. Со стороны мочеполовой системы: поражение почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, почечная недостаточность). Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, артралгия, отек Квинке, анафилактический шок. Прочие: лекарственная лихорадка, болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).	Без указания частоты

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) (включая отдельные сообщения); без

указания частоты (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным). Источник – grls.rosminzdrav.ru

Таблица 2

Неблагоприятные побочные реакции при применении препаратов для лечения ВИЧ-инфекции

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
<i>Нервная система:</i> головная боль. <i>ЖКТ:</i> тошнота, диарея.	Долутегравир	≥1/10
<i>Нервная система:</i> повышенная утомляемость, головокружение. <i>Нарушения психики:</i> бессонница, необычные сновидения, депрессия, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). <i>ЖКТ:</i> рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота. <i>Кожные покровы:</i> сыпь, зуд. <i>Лабораторные и инструментальные данные:</i> повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК.		≥1/100 и <1/10
<i>Иммунная система:</i> реакция гиперчувствительности, восстановления иммунитета. <i>ЖКТ:</i> гепатит.		≥1/1000 и <1/100
Тенофовир		
<i>Обмен веществ и нарушение питания:</i> гипофосфатемия. <i>Нервная система:</i> головокружение, астения. <i>ЖКТ:</i> диарея, рвота, тошнота. <i>Кожные покровы:</i> сыпь.	Тенофовир	≥1/10
<i>Нервная система:</i> головная боль, усталость. <i>ЖКТ:</i> боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных		≥1/100 и <1/10

трансаминаз.		
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипокалиемиа.</p> <p>ЖКТ: панкреатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: повышение уровня креатинина.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: рабдомиолиз, мышечная слабость.</p>		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
<p>Обмен веществ и нарушение питания: лактатацидоз.</p> <p>ЖКТ: жировая дистрофия печени, гепатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в т.ч. синдром Фанкони), нефрит (в т.ч. острый интерстициальный)³, нефрогенный несахарный диабет.</p> <p>Кожные покровы: ангионевротический отек.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: остеомалация (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях), миопатия.</p>		от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Эмтрицитабин.		
<p>ЖКТ: диарея, тошнота.</p> <p>Нервная система головная боль.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.</p>	Эмтрицитабин.	$\geq 1/10$
<p>Системы крови и органов кроветворения: нейтропения.</p> <p>Иммунной системы: аллергические реакции.</p> <p>ЖКТ: повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.</p> <p>Нервная система: головокружение.</p> <p>Нарушения психики: бессонница, патологические сновидения.</p> <p>Кожные покровы: везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).</p>		$\geq 1/100$ и $< 1/10$

<p>Кожные покровы: ангионевротический отек. Прочие: боль, астения.</p>		<p>≥1/1000 и <1/100</p>
--	--	--------------------------------

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).

1. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимина В.Н., Долгова Е.А., Альварес М.В. ВИЧ-ассоциированный микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. avium*. особенности морфологической верификации. Туберкулез и болезни легких. 2015;(7):56-57. (импакт-фактор 0,594)
2. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христуев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонова А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(10):47-52. (импакт-фактор 0,594)
3. Procop GW HIV and mycobacteria. Semin Diagn Pathol. 2017 Jul;34(4):332-339. (импакт-фактор 5,565)
4. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Oh MD. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis. Int J STD AIDS. 2017 Dec;28(14):1426-1432. doi: 10.1177/0956462417713432. Epub 2017 Jun 7.
5. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, Silverberg MJ, Goedert JJ, Sterling TR, Althoff KN, Martin JN, Burkholder G, Gandhi N, Samji H, Patel P, Rachlis A, Thorne JE, Napravnik S, Henry K, Mayor A, Gebo K, Gange SJ, Moore RD, Brooks JT. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis. 2016 Sep 15;214(6):862-72. doi: 10.1093/infdis/jiw085. Epub 2016 Apr 18.
6. Varley CD, Ku JH, Henkle E, Schafer SD, Winthrop KL. Disseminated Nontuberculous *Mycobacteria* in HIV-Infected Patients, Oregon, USA, 2007-2012. Emerg Infect Dis. 2017 Mar; 23(3):533-535. doi: 10.3201/eid2303.161708.
7. Woods GL, et al. 2011. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved standard, 2nd ed. M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
8. Haworth CS et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017; 72p.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Иные сведения, связанные с разработкой метода, отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Повышение эффективности лечения микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией на основе сочетания клинического, бактериологического и молекулярно-диагностического подхода, а именно раннего начала лечения при наличии клинических симптомов и положительного результата выявления ДНК НТМБ ПЦР напрямую из диагностических образцов (мокроты, БАЛ, крови, кала, мочи, тканей лимфоузлов и костного мозга), не дожидаясь результата посева (с последующей коррекцией лечения после его получения) и динамического наблюдения с культуральным и молекулярно-генетическим мониторингом биологических субстратов, в которых ранее была получена положительная реакция, прежде всего крови. Определение теста лекарственной чувствительности НТМБ проводится методом серийных микроразведений.

Задачи:

1. Оценить клиническую и микробиологическую эффективность метода ранней диагностики и лечения микобактериоза.
2. Оценить частоту выявления НТМБ в различных биологических субстратах при генерализованном микобактериозе.
3. Оценить результаты лечения продолжительностью 6 недель.
4. Оценить переносимость терапии, в том числе сочетаемость терапии микобактериоза и антиретровирусной.
5. Определить микробиологическую эффективность терапии в течение 6 недель лечения (доля пациентов, у которых исчезнет возбудитель из биологического субстрата, в котором определялся ранее)
6. Оценить сроки нормализации клинических проявлений (купирование интоксикационного, болевого, диспептического синдромов) и лабораторных показателей (общевоспалительных, белково-синтетической функции печени, числа эритроцитов и гемоглобина).

IV. Дизайн клинической апробации

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

В клинической апробации используются лекарственные средства, предусмотренные национальными клиническими рекомендациями (протоколами лечения) и стандартами медицинской помощи. Разработанный в НМИЦ ФПИ метод направлен на спасение жизни людей с поздней презентацией ВИЧ-инфекции, имеющих потенциально смертельное заболевание – МАС-инфекцию, на основе междисциплинарного клинического, микробиологического и молекулярно-генетического подхода. При проведении клинической апробации разработанного в НМИЦ ФПИ метода будет использован клинический, лабораторный и статистический инструментарий, принципы доказательной медицины.

12. Описание дизайна клинической апробации:

Длительность клинической апробации - 6 недель.

12.1. Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации.

Основные и дополнительные исследуемые параметры (конечные точки КА)

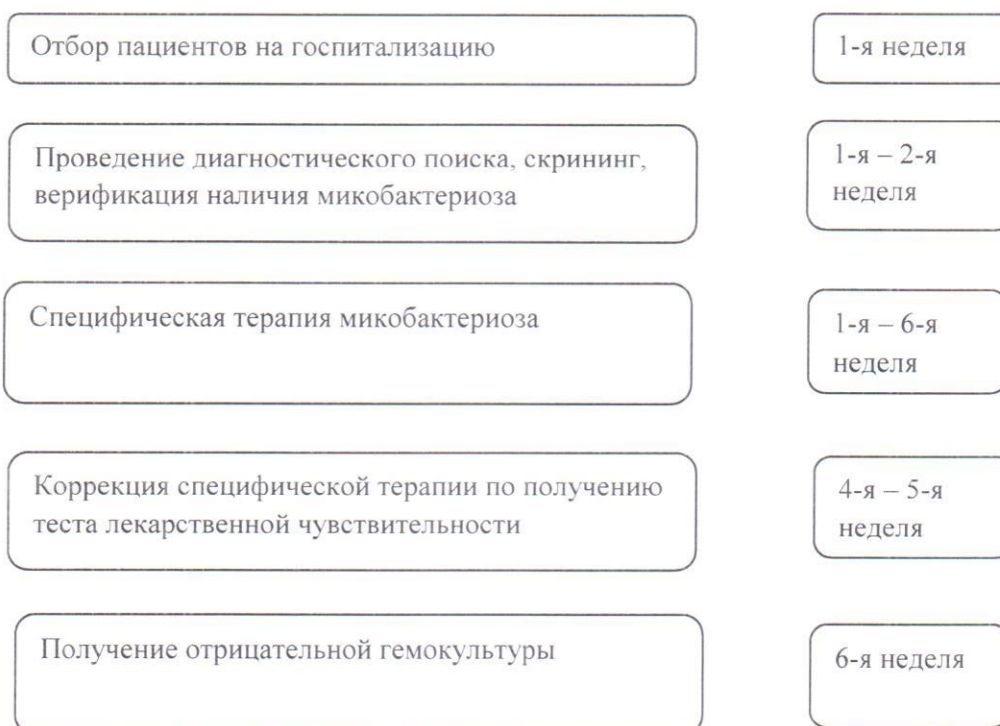
Основная конечная точка:

- На шестой неделе у 70% пациентов отмечаются отрицательные результаты посева крови.
- На шестой неделе у 70% больных будет достигнуто клиническое улучшение в виде купирования лихорадки, болевого абдоминального синдрома и уменьшения явлений кишечной диспепсии.

Вторичные конечные точки:

- Доля отрицательных результатов посева в основных биологических субстратах.
- Доля отрицательных результатов ПЦР в различных биологических субстратах.
- Время наступления нормотермии.
- Время нормализации отдельных лабораторных показателей.
- Доля пациентов, имевших изменения рентгенологической картины в легких, у которых зарегистрировано улучшение рентгенологической картины.
- Изменение размеров увеличенных мезентериальных, внутригрудных и периферических лимфатических узлов в динамике.
- Прирост CD4⁺ - Т-лимфоцитов.
- Переносимость комбинированной терапии (по поводу микобактериоза и антиретровирусной).

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



Погодовое планируемое количество пациентов в рамках настоящей КА представлено в

	2019 год	2020год	2021 год
Количество пациентов	5	30	30
ИТОГО:	65		

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Скрининг. Скрининг в ходе данного визита проводится только после того, как врач признает пациента предварительно соответствующим критериям включения/невключения. На этапе скрининга могут быть использованы лабораторные данные из стационарной карты, полученные в ходе предыдущей. Любые процедуры в ходе данного визита могут быть проведены только после получения информированного добровольного согласия (ИДС) пациента. Все пациенты, участвующие в скрининге, должны получить идентификационный номер пациента и быть внесены в журнал скрининга. В случае неудачного завершения скрининга (выявление критериев неключения, отказ пациента и т.п.) в журнале скрининга должна быть указана причина, послужившая основанием для отказа от включения пациента в КА.

Во время периода скрининга проводят развернутый сбор и оценку анамнеза (демографические данные, анамнез основного заболевания, а также значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний), выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии и подробный физикальный осмотр. В подробный физикальный осмотр входят также измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД), роста и массы тела, перкуссия и аускультация с целью определения выпота в плевральной полости. Врач собирает данные о принимавшихся ранее (за 30 дней до визита) и принимаемых в настоящее время пациентом лекарственных препаратах и сопутствующих заболеваниях на момент скрининга. Инструментальные исследования: компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), УЗИ почек и надпочечников, компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием (КТ ОБП), электрокардиография (ЭКГ), ФБС (по показаниям). Лабораторные исследования – общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кровь на уровень CD4+ Т-лимфоцитов и вирусную нагрузку ВИЧ, анализ на МБТ и НТМБ в крови, моче, кале, мокроте, БАЛе 3 методами (ПЦР, люминисцентная микроскопия, посева). Отбираются пациенты, которые имеют хотя бы одну положительную ПЦР на гены нетуберкулезных микобактерий *meth* и *tuf*.

Собственно период лечения (в среднем длительность 6 недель)

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА;
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование, измерение температуры тела, ЧСС, АД, ЧДД, измерение массы тела;
- Забор крови (общий анализ, биохимический, иммунный статус, вирусная нагрузка ВИЧ);

- Общий анализ мочи;
- Анализ на МБТ и НТМБ в биологическом субстрате (ранее ПЦР-положительном) в 3 методами (ПЦР, люминистцентная микроскопия, посеvy);
- КТ ОГК по показаниям;
- КТ брюшной полости с контрастированием по показаниям;
- УЗИ ОБП, почек и надпочечников по показаниям;
- ФБС (по показаниям);
- ЭКГ;
- пункция костного мозга по показаниям;
- биопсия периферического лимфоузла по показаниям;
- Регистрация осложнений.

После включения пациента в исследование назначается лечение микобактериоза. Лечение корректируется по результатам:

- индивидуальной переносимости;
- видовой идентификации;
- теста лекарственной устойчивости возбудителя.

Отсроченный анализ результатов после завершения госпитализации. В целом пробырки с жидкой питательной средой термостатируются 44 дня. На 45й день проводится анализ эффективности по данным медицинской документации и с учетом получения результатов посева. Анализ проводится по основным и дополнительным параметрам.

Таблица 4

План-график процедур клинической апробации

Периоды КА	Скрининг	Собственно период лечения	Отсроченный анализ результатов
Получение информированного согласия	+		
Критерии включения/невключения	+		
Критерии досрочного выбывания	+	+	+
Демографические показатели	+		
Сбор и оценка медицинского анамнеза	+		
Сопутствующая терапия	+	+	
Физикальное обследование	+	+	
Масса тела	+	+	
Рост	+		
Показатели жизнедеятельности (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД)	+	+	

Анализы крови (общий, биохимический)	+	+	
Анализы на иммунный статус и РНК ВИЧ	+	+	
Анализ на МБТ и НТМБ в крови, моче, кале, мокроте, БАЛ 3 методами (ПЦР, Люм, посевы)	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	
КТ-органов грудной клетки	+	+ по показаниям	
ЭКГ	+	+	
УЗИ ОБП, почек и надпочечников	+	+ по показаниям	
КТ ОБП с контрастированием	+	+ по показаниям	
Фибробронхоскопия	+ по показаниям	+ по показаниям	
Биопсия периферического лимфоузла		+ по показаниям	
Трепанобиопсия		+ по показаниям	
Регистрация осложнений		+	

Информированное согласие (ИС).

Врач, участвующий в проведении клинической апробации, должен получить документально оформленное информированное согласие от каждого пациента, являющегося потенциальным участником КА. Согласие должно быть оформлено с использованием утвержденной формы ИС и должно содержать: дату и подпись пациента, а также дату и подпись лица, которое информирует пациента о предстоящей КА. Перед началом участия в КА второй экземпляр письменного ИС должен быть у каждого пациента. Бланк ИС и информированного отказа пациента от участия в КА должен соответствовать типовым образцам таких документов из приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июля 2015 г. № 474н (Приложения № 2 и 3 к приказу). Пациенту должны быть разъяснены: суть предлагаемой КА, назначение всех процедур, все возможные нежелательные последствия, а также польза и риски от участия в КА. Пациенту следует предоставить достаточно времени для обдумывания того, хочет ли он принять участие в КА. Пациенту должен быть выдан экземпляр формы ИС, который подписывается и датируется им лично. Подтверждение получения ИС пациента также должно быть документально зафиксировано в медицинских записях пациента до того, как начнется выполнение каких-либо предусмотренных этой программой процедур. Каждая форма ИС должна содержать разрешение, позволяющие ответственному исполнителю КА использовать и раскрывать информацию, касающуюся здоровья пациента, по которой его можно идентифицировать в соответствии с законодательством. Все подписанные формы ИС следует сохранять вместе с записями, относящимися к проведению КА.

Согласие на процедуры, которые могут быть осуществлены в экстренной ситуации или при необходимости в плановом порядке. В ходе КА пациентам, возможно, будет

предложено дать отдельное информированное согласие на процедуры, которые могут быть произведены по мере необходимости в экстренном или плановом порядке, предусмотренные внутренними распорядительными документами медицинского учреждения.

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 составляет в среднем 6 недель.

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

В настоящей КА все данные будут регистрировать в первичной документации пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (амбулаторная карта, история болезни пациента). Кроме этого, будет заполняться индивидуальная регистрационная карта (ИРК), информация в которую будет переноситься из амбулаторной карты и истории болезни пациента дополнительно.

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациента.

- 1) Пациент понимает суть всех процедур, запланированных в рамках КА и присутствующих в КА рисков, и добровольно подтверждает свое желание участвовать письменным информированным согласием;
- 2) Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно;
- 3) Наличие у пациента ВИЧ-инфекции;
- 4) Уровень CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл;
- 5) Выявление ДНК НТМБ методом ПЦР на суммарные гены нетуберкулезных микобактерий *meth* и *tuf* хотя бы из одного биологического субстрата в сочетании с одним из трех клинических симптомов:

- Фебрильная лихорадка более в течение 2 недель при отсутствии эффекта от проводимой неспецифической АБТ.
- Полиорганное поражение: кишечника, костного мозга, легких, лимфатических узлов (медиастинальных, внутрибрюшинных, забрюшинных, периферических), селезенки, печени.
- Анемия: уровень эритроцитов менее $3 \times 10^{12}/л$ и/или уровень гемоглобина менее 90 г/л

14. Критерии невключения пациентов.

- 1) Возраст моложе 18 лет.
- 2) Сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения и декомпенсации;
- 2) Острая хирургическая патология;

- 3) Отсутствие контакта с больным вследствие его тяжелого состояния или нарушений психики;
- 4) Острые состояния, требующие неотложной помощи.
- 5) Беременность.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода).

Во время проведения КА пациент может быть исключен из неё последующим причинам: 1) Отзыв согласия пациента на участие в КА; 2) Серьезные нарушения протокола; 3) Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных протоколом КА лечебно-диагностических мероприятий; 4) Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола, включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола; 5) В случае действия обстоятельств непреодолимой силы; 6) Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом); 7) Смерть пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Плановая специализированная медицинская помощь в стационарных условиях. Профиль – инфекционные болезни.

Обязательным условием проведения клинической апробации данного метода является наличие реанимационно-анестезиологического отделения с круглосуточным постом.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Таблица 5

Перечень медицинских услуг, применяемых в рамках клинической апробации в соответствии с приказом Минздрава России N804 н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
В01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	1
А02.01.001	Измерение массы тела	1	3
А02.03.005	Измерение роста	1	1
А06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	2
А04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	2
А04.28.001	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1	2
А04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,5	1,5

A06.30.005.005	Компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием	0,5	2
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	2
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	2
A11.09.010.001	Получение мокроты	1	6
A11.09.010.002	Получение индуцированной мокроты	0,5	6
A26.09.001	Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.)	1	6
A26.09.002	Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex)	1	6
A26.09.080.001	Определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex (микобактерий туберкулеза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР	1	6
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	4
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	4
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	4
A12.06.001	Исследование популяций лимфоцитов	1	2
A12.06.001.001	Исследование CD3+ лимфоцитов	1	2
A12.06.001.002	Исследование CD4+ лимфоцитов	1	2
A12.06.001.003	Исследование CD8+ лимфоцитов	1	2
A26.05.021.001	Количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV-1</i>) в плазме крови методом ПЦР	1	2
V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	4
A26.28.028.001	Определение ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) в моче	1	3
A26.19.016	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.)	1	3
A26.19.021	Молекулярно-биологическое исследование кала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	1	3
A26.05.047	Молекулярно-биологическое исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) в крови	1	3
A26.05.008	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex)	1	3
A26.30.028	Молекулярно-биологическое исследование для подтверждения принадлежности культуры микобактерий к <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex или нетуберкулезным микобактериям	1	3

A26.30.029	Микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам	1	1
A26.30.030	Молекулярно-биологическое исследование образцов различного биологического материала для определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам	1	1
A03.09.001	Бронхоскопия	0,5	1,5
A26.09.091	Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,5	1,5
A26.09.004	Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>)	0,5	1,5
A26.06.137	Молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей лимфоузла или парафинового блока для дифференциации видов <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>)	0,5	1,5
A26.06.137.001	Определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>) с дифференциацией вида в нативном препарате тканей лимфоузла или парафиновом блоке методом ПЦР	0,5	1,5
A11.06.002	Биопсия лимфатического узла	0,2	1
A08.06.003	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла	0,2	1
A26.06.136	Молекулярно-биологическое исследование нативного препарата тканей лимфоузла или парафинового блока на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>)	0,2	1
A26.06.136.001	Определение ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в нативном препарате тканей лимфоузла или парафиновом блоке	0,2	1
A11.03.001.003	Трепанбиопсия костей таза под контролем компьютерной томографии	0,1	1
A08.05.002	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга	0,1	1

B01.055.001	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	1	1
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1	5
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1	1
B01.049.001	Прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга первичный	0,25	1
B01.057.001	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,75	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,5	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,5	1

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

Таблица 6

Лекарственные препараты, используемые у пациентов в условиях клинической апробации метода

АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	ОДД <***>	ЭКД <***>
J04AB02	Рифампицин	0,45 г	18,9 г
J04AB04	Рифабутин	0,45 г	18,9 г
J04AK02	Этамбутол	1,2 г	50,4 г
J04AC01	Изониазид	0,6 г	25,2 г
J01GB06	Амикацин	1 г	42 г
J01FA09	Кларитромицин	1 г	42 г
J01MA12	Левифлоксацин	0,5 г	21 г

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<***> Ориентировочная дневная доза (ОДД).

<***> Эквивалентная курсовая доза (ЭКД).

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AX12	Долутеграви́р	50	1, при назначении с рифампицином 2раза
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1
J05AF09	Тенофовир	300	1

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Основной и второстепенные (дополнительные) параметры эффективности будут проанализированы в популяции по назначенному лечению (Intent to treat population - ИТТ) и дополнительно - в популяции,

завершившей лечение по протоколу (Per Protocol - PP). Результат диагностических мероприятий будут оценивать на основе совокупных критериев характеристики результатов диагностики, характеризуя их как «удовлетворительный» или «неудовлетворительный». Клиническая эффективность предлагаемого метода будет оцениваться по показателям диагностической информативности в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Основные и дополнительные исследуемые параметры (конечные точки КА)

Основная конечная точка:

- На 6й неделе у 70% пациентов отмечаются отрицательные результаты посева крови.

Вторичные конечные точки:

- Доля отрицательных результатов посева в основных биологических субстратах.
- Доля отрицательных результатов ПЦР в различных биологических субстратах.
- Время наступления нормотермии.
- Время нормализации отдельных лабораторных показателей.
- Доля пациентов, имевших изменения рентгенологической картины в легких, у которых зарегистрировано улучшение рентгенологической картины.
- Изменение размеров увеличенных мезентериальных, внутригрудных и периферических лимфатических узлов в динамике.
- Прирост CD4⁺ - Т-лимфоцитов.
- Переносимость комбинированной терапии (по поводу микобактериоза и антиретровирусной).

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 EpiInfo 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 факторов, влияющих на результат, будет проведено с помощью

вычисления отношения шансов.

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

Формула для расчета выборочной совокупности когортного исследования

Расчет выборочной совокупности N для когортного исследования был проведен по формуле:

$$N = (p_0q_0 + p_1q_1) * \frac{(1,96 + 0,84)^2}{(p_1 - p_0)^2} = 53$$

где

- p_0 – ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе (0,5)
- p_1 – ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе (0,75)
- $q_0 = 1 - p_0$
- $q_1 = 1 - p_1$
- 1,96 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая уровню достоверности 0,05 (2-стороннего теста Т-теста на уровне 0,05)
- 0,84 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая желаемому уровню мощности (0,84 для мощности 80%).

Таким образом, количество больных, которые должны быть взяты в исследование с учетом возможных причин выбытия, составляет 65 человек.

IX. Объемы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, транспортировку, хранение, страхование и т.д. Также в структуру затрат включена оплата труда по

формированию протокола апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по диагностической эффективности предлагаемого метода.

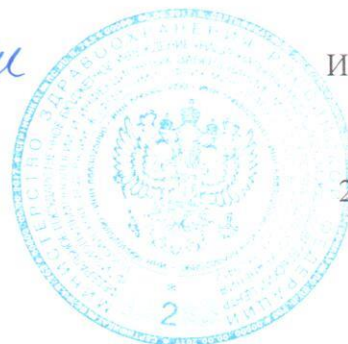
25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Таблица 7

Предварительный расчет финансовых затрат одного случая клинической апробации

№ п/п	Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	27,8
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	198,9
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3,76
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	14,78
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	12,78
	ИТОГО:	258,02

Директор
д.м.н. профессор



И.А. Васильева

27 февраля 2019 года

**Индивидуальная регистрационная карта
скрининг**

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):
Персонифицированное лечение микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией на основе
диагностики лекарственной устойчивости возбудителя

Номер и название федерального исследовательского центра:

Код пациента пациента:

Дата подписания формы информированного согласия:

Один экземпляр формы информированного согласия выдан пациенту: 1 – да 2 - нет

Группа: основная

Принимаемые антиретровирусные препараты

Информация о пациенте.

Дата рождения пациента:

Пол: _____М _____Ж

Рост пациента: _____см Вес пациента: _____кг ИМТ _____кг/м²

Основной диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания

Аллергологический анамнез: 1 - Не отягощен 2 - Отягощен 3 – Неизвестно

Если отягощен, уточните:

Вредные привычки: Курение: 1 - Нет 2 - Да

Злоупотребление алкоголем: 1 – Нет 2 - Да

Употребление наркотических средств: 1 - Нет 2 - Да

Сопутствующая терапия: принимаются ли постоянно какие-либо лекарственные средства

1- Нет 2 - Да

Если «да», то какие:

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус	Описание клинически
Общее состояние	норма	
	изменения	
	Норма	
	Изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

4. Стадия вторичных заболеваний

4Б _____

4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфоаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость		
Проявления вторичных заболеваний		

Инструментальное обследование:

КТ ОГК дата

УЗИ ОБП, почек и надпочечников дата

ЭКГ дата

КТ ОБП с контрастированием дата

ФБС дата

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови, Анализ крови на иммунный статус, вирусную нагрузку ВИЧ:

дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		
Процентное содержание лимфоцитов		
Процентное содержание моноцитов		
Общее количество эритроцитов		
Концентрация гемоглобина		
Гематокрит		
Общее количество тромбоцитов		
СОЭ		

Биохимический анализ крови:

дата

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		

Общий анализ мочи:

Дата

Цвет	Прозрачность	Плотность	Белок	Эпителий	Лейкоциты	Эритроциты

Оценка*

Анализ на МБТ и НТМБ:

Дата

Дата	Номер	Материал	Микроскопия	ПЦР	Посевы
		Кровь			
		Мокрота			
		Моча			

		Кал			
		БАЛЖ			

Оценка*

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка». В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НЯ со стороны системы крови

12 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата по мнению исследователя 1 – связано 2 – не связано

**Индивидуальная регистрационная карта
по результатам госпитализации**

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Код пациента _____

Дата визита _____

Номер (цель) визита _____

Индивидуальная регистрационная карта. Группа: основная

Принимаемые антиретровирусные препараты

Принимаемы противотуберкулезные/ антибактериальные препараты

Клинический диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус (поставить «+»)	Описание клинически
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	
Другое (уточнить)	Норма	
	изменения	

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		

головная боль		
Утомляемость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Инструментальное обследование:

КТ ОГК (по показаниям) дата

УЗИ ОБП, почек и надпочечников дата

ЭКГ дата

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови, Анализ крови на иммунный статус, вирусную нагрузку ВИЧ:

дата _____

Показатель	Дата исследования	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов			
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов			
Определение вирусной нагрузки ВИЧ			
Процентное содержание лимфоцитов			
Процентное содержание моноцитов			

Общее количество эритроцитов			
Концентрация гемоглобина			
Гематокрит			
Общее количество тромбоцитов			
СОЭ			

Биохимический анализ крови:

дата

Показатель	Дата исследования	Результаты исследования	Оценка*
АСТ			
АЛТ			
Общий билирубин			
Прямой билирубин			
Непрямой билирубин			
Креатинин			
Калий			
Кальций			
Мочевая кислота			
Холестерин			
Липопротеиды низкой плотности			
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации			

Общий анализ мочи:

Дата

Цвет	Прозрачность	Плотность	Белок	Эпителий	Лейкоциты	Эритроциты

Оценка*

Анализ на МБТ и НТМБ:

Дата

Дата	Номер	Материал	Микроскопия	ПЦР	Посевы
		Кровь			
		Мокрота			
		Моча			
		Кал			
		БАЛЖ			

Оценка*

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка». В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 – НЯ со стороны системы крови

12 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата по мнению исследователя 1 – связано 2 – не связано

**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 «Персонализированное лечение микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией на основе диагностики лекарственной устойчивости возбудителя» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.

И.А. Васильева



27 февраля 2019 года