

**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  nmrc@nmrc.ru a.samoilova.nmrc@mail.ru
Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод ранней диагностики и лечения плевритов у больных ВИЧ-инфекцией
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	<b>30</b>

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 27 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 5 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 2019г.

# 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).**

Метод ранней диагностики и лечения плевритов у больных ВИЧ-инфекцией

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

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

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

Васильева Ирина Анатольевна – директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. м. н., профессор.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Причиной 70% экссудативных плевритов, развившихся у больных ВИЧ-инфекцией, является туберкулез. Особенностью течения туберкулезного плеврита у этой группы пациентов является склонность к быстрому и массивному накоплению экссудата, быстро прогрессирующее течение и с достаточно частым переходом в эмпиему (при несвоевременной диагностике и отсроченном назначении противотуберкулезной терапии). Своевременное начало этиотропного лечения улучшает исход заболевания. В НМИЦ ФПИ разработан метод комплексной диагностики плевритов у больных ВИЧ-инфекцией на основе прямого определения концентрации интерферона-гамма (достаточно специфичного маркера туберкулезного воспаления) в плевральной жидкости. Доказано, что при туберкулезе уровень интерферона-гамма в плевральном экссудате повышаются в 5-50 раз, а при плевритах другой этиологии остаются в пределах референсных значений. Также в плевральной жидкости и других биологических субстратах определяют ДНК МБТ методом ПЦР посредством выявления специфической последовательности *Mycobacterium tuberculosis IS 6110* и *TBC<sub>h</sub>*, что является достоверным маркером специфического воспаления. При диагностических затруднениях выполняется видеоторакоскопия с забором плевральной жидкости и биопсией пораженной плевры. Своевременная ранняя диагностика туберкулезного плеврита с малоинвазивным хирургическим пособием по показаниям позволяет в 10 раз сократить расходы на госпитализацию в случае развития эмпиемы плевры и значительно улучшить прогноз в отношении излечения туберкулеза.



Комплексный подход к диагностике позволит использовать стандартные сроки лечения туберкулеза без удлинения интенсивной фазы.

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

В настоящее время диагностика причин плеврита у больных ВИЧ-инфекцией в стационарах занимает длительное время (в среднем до одного месяца), что затрудняет маршрутизацию пациента между инфекционной и противотуберкулезной службой. Предложенный метод позволяет сократить сроки диагностики с 30 до 7 дней и как можно раньше начать этиотропное лечение. Комплексный подход к диагностике основан на определении концентрации интерферона-гамма и ДНК МБТ в плевральной жидкости, а также проведении видеоторакоскопии с биопсией плевры по показаниям. Своевременная ранняя диагностика туберкулезного плеврита с малоинвазивным хирургическим пособием по показаниям позволит в 10 раз снизить расходы на госпитализацию в случае развития эмпиемы плевры и значительно улучшить прогноз в отношении излечения туберкулеза. Комплексный подход к диагностике позволит использовать стандартные сроки лечения туберкулеза без удлинения интенсивной фазы.

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

Используемый традиционный метод определения клеточного и биохимического состава, в том числе с применением критериев Лайта, позволяет дифференцировать трансудат от экссудата без четкого определения этиологического фактора. Для верификации туберкулезной этиологии требуется дальнейшее использование микробиологического и/или молекулярно-генетического методов, что увеличивает сроки постановки диагноза до 30 дней. Чувствительность культурального исследования плеврального экссудата варьирует 7-48%, а гистологического – 27-67%.

Предлагаемая комплексная диагностика экссудативного плеврита у больных ВИЧ – инфекцией позволит определять уровни интерферона-гамма и специфических последовательностей *Mycobacterium tuberculosis IS 6110* и *TBC<sub>h</sub>* в плевральной жидкости, получаемую при малоинвазивном хирургическом вмешательстве (видеоторакоскопия плевральной полости). Ранее указанные методы вместе не применялись. Предлагаемый комплексный подход позволит диагностировать не только туберкулезные плевриты, но и реактивные плевриты, возникающие у пациентов с ВИЧ-инфекцией при туберкулезе внутригрудных лимфоузлов. Видеоторакоскопия позволит найти участки жидкостного наполнения и получить не только биологический материал, но и выполнить биопсию пораженной плевры. Результатом предлагаемой комплексной диагностики является выявление всех случаев туберкулезного плеврита в ранние сроки, из чего следует своевременное назначение специфической противотуберкулезной терапии нуждающимся пациентам.

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

Наиболее часто при предлагаемом для клинической апробации методе осложнения могут быть связаны с проведением манипуляции, а именно пункции и видеоторакоскопии плевральной полости. Общая частота этих осложнений не превышает 1 – 1,5%. К ним относятся:

- травматический пневмоторакс;
- внутриплевральное кровотечение из межреберных сосудов;
- обморок, коллапс;
- воздушная эмболия;
- ранение печени и селезенки.

К потенциальным осложнениям можно отнести:

- аллергические реакции на лекарственные препараты и локальные анестетики;
- прочие реакции на введение локальных анестетиков.

### Неблагоприятные побочные реакции при применении препаратов, частота их встречаемости

Таблица 1

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Тошнота, рвота	Изониазид, Рифампицин, Рифабутин, Этионамид/Протионамид, Этамбутол, Пиразинамид, Бедаквилин, Имипенем +циластатин, Меропенем, Амоксициллин + клавулановая кислота, Ванкомицин, Тигециклин, Метронидазол, Флуконазол, Цефотаксим. Ципрофлоксацин	30-40%
Диарея	Рифампицин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Флуконазол, Ципрофлоксацин	20-30%
Артралгия	Пиразинамид, Рифабутин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Бедаквилин, Тигециклин	16-20%
Вестибулотоксичность,	Изониазид, Рифампицин, Рифабутин Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Ванкомицин, Тигециклин, Метронидазол, Флуконазол, Ципрофлоксацин	12 -15%
Ототоксичность	Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Ванкомицин	12 -15%
Нарушения электролитного баланса	Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин, Флуконазол	10-12%
Гастрит	Этионамид/Протионамид	8-10%



Периферическая нейропатия	Циклосерин, Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Этионамид/Протионамид, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Линезолид	8-10%
Аллергические реакции	Любые	5-10%
Депрессия	Циклосерин, Этионамид/Протионамид, Левофлоксацин, Моксифлоксацин	5-6%
Нарушение зрения	Рифабутин, Этамбутол, Линезолид,	4-6%
Судороги	Циклосерин, Имипенем +циластатин, Меропенем	4-5%
Психоз	Циклосерин, Этионамид/Протионамид, Левофлоксацин, Моксифлоксацин	3-4%
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота, Этионамид/Протионамид	3%
Гепатит	Пиразинамид, Этионамид/Протионамид, Этамбутол, Бедаквилин	2-3%
Нефротоксичность	Рифампицин, Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Ванкомицин, Ципрофлоксацин	1-2%

Таблица 2

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
<b>Нервная система:</b> головная боль. <b>ЖКТ:</b> тошнота, диарея.	Долутегравир	$\geq 1/10$
<b>Нервная система:</b> повышенная утомляемость, головокружение. <b>Нарушения психики:</b> бессонница, необычные сновидения, депрессия, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у		$\geq 1/100$ и $< 1/10$

<p>пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).</p> <p><b>ЖКТ:</b> рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.</p> <p><b>Кожные покровы:</b> сыпь, зуд.</p> <p><b>Лабораторные и инструментальные данные:</b> повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК.</p>		
<p><b>Иммунная система:</b> реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета.</p> <p><b>ЖКТ:</b> гепатит.</p>		<p>≥1/1000 и &lt;1/100</p>
<b>Тенофовир</b>		
<p><b>Обмен веществ и нарушение питания:</b> гипофосфатемия.</p> <p><b>Нервная система:</b> головокружение, астения.</p> <p><b>ЖКТ:</b> диарея, рвота, тошнота.</p> <p><b>Кожные покровы:</b> сыпь.</p>	Тенофовир	<p>≥1/10</p>
<p><b>Нервная система:</b> головная боль, усталость.</p> <p><b>ЖКТ:</b> боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.</p>		<p>≥1/100 и &lt;1/10</p>
<p><b>Обмен веществ и нарушение питания:</b> гипокалиемия.</p> <p><b>ЖКТ:</b> панкреатит.</p> <p><b>Почки и мочевыводящие пути:</b> повышение уровня креатинина.</p> <p><b>Скелетно-мышечная и соединительная</b></p>		<p>≥1/1000 и &lt;1/100</p>



<p><b>ткани:</b> рабдомиолиз, мышечная слабость.</p>		
<p><b>Обмен веществ и нарушение питания:</b> лактатацидоз.</p> <p><b>ЖКТ:</b> жировая дистрофия печени, гепатит.</p> <p><b>Почки и мочевыводящие пути:</b> острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в т.ч. синдром Фанкони), нефрит (в т.ч. острый интерстициальный)<sup>3</sup>, нефрогенный несахарный диабет.</p> <p><b>Кожные покровы:</b> ангионевротический отек.</p> <p><b>Скелетно-мышечная и соединительная ткани:</b> остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях), миопатия.</p>		<p>от</p> <p><math>\geq 1/1000</math></p> <p>0 до</p> <p><math>&lt; 1/1000</math></p>
<p><b>Эмтрицитабин.</b></p>		
<p><b>ЖКТ:</b> диарея, тошнота.</p> <p><b>Нервная система</b> головная боль.</p> <p><b>Скелетно-мышечная и соединительная ткани:</b> повышение активности креатинкиназы.</p>	<p>Эмтрицитабин.</p>	<p><math>\geq 1/10</math></p>
<p><b>Системы крови и органов кроветворения:</b> нейтропения.</p> <p><b>Иммунной системы:</b> аллергические реакции.</p> <p><b>ЖКТ:</b> повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.</p> <p><b>Нервная система:</b> головокружение.</p>		<p><math>\geq 1/100</math> и</p> <p><math>&lt; 1/10</math></p>

<p><b>Нарушения психики:</b> бессонница, патологические сновидения.</p> <p><b>Кожные покровы:</b> везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).</p>		
<p><b>Кожные покровы:</b> ангионевротический отек.</p> <p><b>Прочие:</b> боль, астения.</p>		<p>≥1/1000 и &lt;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. Владимирский М.А., Мордовская Л.И., Аксенова В. А. Разработка и применение отечественной тест-системы диагностики туберкулезного инфицирования на основе количественного анализа индукции интерферона-гамма в образцах цельной крови *in vitro* с использованием специфических рекомбинантных антигенов//Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №1. - С. 49-54. (ИФ - 0,496)
2. Зими́на В.Н., Батыров Ф.А., Кравченко А.В., Яковлев А.Б., Зюзя Ю.Р., Васильева И.А. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией – особенности течения, диагностики и лечения// Туберкулез и болезни легких- 2011. — №9. — С.27-32. (ИФ - 0,594)
3. Даренская С.Д., Владимирский М.А. Значение определения интерферона - гамма в диагностике туберкулезного экссудативного плеврита. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008, N 2, стр. 29-31 (ИФ - 0,594)
4. Старшинова А. А., Пантелеев, А.М., Манина В. В. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией// Туберкулез и болезни легких. - 2016. -Т. 94. №8. С. 14-22. (ИФ - 0,535)
5. Косарева О.В., Скорняков С.Н., Цвиренко С.В., Фаина О.В., Карсканова С.С., Мелях С.Ф. Возможности современной лабораторной диагностики плевритов туберкулезной этиологии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 353–361, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-353-361 (ИФ-0,143)
6. Adilistya T., Astrawinata D.A., Nasir U.Z. Use of Pleural Fluid Interferon-gamma Enzyme-linked Immunospot Assay in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis//Acta MedIndones. - 2016. - Vol.48, №1.- P. 41-47. (IF - 0,77)
7. Kang J.Y., Rhee C.K., Kang N.H. et al.Clinical Utility of Two Interferon-gamma Release Assays on Pleural Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy//Tuberc Respir Dis. - 2012.- Vol.73,№3. - P. 143 - 150. (IF - 0,232)
8. Li M., Wang H., Wang X. et al. Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, interlukine-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between



tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion//J. Cardiothoracic Surgery. - 2014. - Vol. 9. - P. 112-118. (IF - 1,240)

9. Toossi Z., Hirsch C. S., Wu M. et al. Distinct cytokine and regulatory T cell profile at pleural sites of dual HIV/tuberculosis infection compared to that in the systemic circulation//Clin Exp Immunol. - 2011. - Vol. 163, №3. - P. 333-338. (IF - 3,41)

10. Villegas M.V., Labrada L.A., Saravia N. G. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon- $\gamma$  in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis//Chest. - 2000. - Vol. 118, №5. - P. 1355-1364. (IF - 6,823)

## **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:** сократить сроки и повысить эффективность дифференциальной диагностики и лечения плевритов у ВИЧ - инфицированных пациентов

**Задачи:**

1. Оценить клинико-диагностическую эффективность предлагаемого метода;
2. Усовершенствовать алгоритм дифференциальной диагностики плеврита у ВИЧ - инфицированных пациентов.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

В настоящее время в учреждении проведено изучение диагностической ценности и эффективности предлагаемого метода на 74 пациентах с экссудативным плевритом. Данные, полученные при статистической обработке результатов применения предлагаемого для клинической апробации метода, позволяют сделать вывод о его высокой информативности.

#### **12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

**Критерии эффективности:** Основные и дополнительные исследуемые параметры (конечные точки КА)

Основные конечные точки:

1. Клиническая эффективность, определяемая как доля пациентов с улучшением, определяемая на Визите 4.
2. Диагностическая эффективность, определяемая как доля пациентов с правильно установленным диагнозом, определяемая на Визите 4.

Вторичные конечные точки:

1. Сроки диагностики этиологии плеврального выпота, рассчитываемые в днях, определяемые на Визите 4.
2. Величина финансовых затрат на диагностику одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 4.

3. Частота и виды осложнений, связанных с апробируемым методом, оцениваемая на Визите 4.

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

Настоящая клиническая апробация (КА) проводится для оценки клинико-экономической эффективности применения апробируемого метода диагностики туберкулезной этиологии плеврита у больных ВИЧ-инфекцией.

В КА будет вовлечено 30 пациентов, удовлетворяющих критериям включения/невключения. Пациентами КА будут ВИЧ-инфицированные пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с экссудативным плевритом. Каждый допущенный к участию в КА пациент будет подвергнут плевральной пункции и/или видеоторакоскопии с целью получения плевральной жидкости. Погодовое планируемое количество пациентов в рамках настоящей КА представлено в таблице 1.

Таблица 3

	2019 год	2020 год	2021 год
Количество пациентов	2	14	14
<b>ИТОГО:</b>	<b>30</b>		

Группу сравнения будут составлять 70 ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих экссудативный плеврит, получающих медицинскую помощь в соответствии с Приказом Минздрава России от 28 декабря 2012 года № 1592н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при плеврите».

Клиническая апробация будет состоять из нескольких периодов: скрининга, периода проведения плевральной пункции и/или видеоторакоскопии с комплексным бактериологическим, клиническим, биохимическим и иммунологическим исследованием экссудата, периода углубленного обследования с применением спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, пробного лечения туберкулеза по показаниям и при необходимости биопсии плевры, финального визита с мультидисциплинарным обсуждением результатов комплексной диагностики на ЦВК учреждения. После финального визита последнего пациента КА будет считаться завершенной, все пациенты продолжают дальнейшее наблюдение у своего лечащего врача в рамках рутинной клинической практики. График процедур КА содержит Таблица 2, графическое изображение запланированной схемы проведения КА.

#### **Скрининг.**

Возможность участия пациента в КА будет определена в течение 2 дней (Визит 1). До того, как будут выполняться какие-либо предусмотренные данным протоколом мероприятия, следует получить письменное, подписанное пациентом, информированное согласие и все необходимые разрешения, согласно требованиям действующего законодательства Российской Федерации.

#### **Период проведения плевральной пункции и/или видеоторакоскопии**

Пациентам, участвующим в КА должна быть проведена плевральная пункция, полученный материал исследован согласно принятому алгоритму в течение 5 дней. По показаниям начата терапия туберкулеза. (Визит 2).

#### **Период углубленного обследования**



Пациенты должны будут пройти обследование в соответствии с диагностическим алгоритмом, описанным в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулезного плеврита (2014 г.) в течение 21 дня. По показаниям начата или продолжена пробная терапия туберкулеза. (Визит 3).

### Завершение КА

Окончательная оценка эффективности применения метода дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита будет проведена через 6 недель с момента начала скрининга. Завершение КА определено как последний визит последнего пациента. Визит данного периода будет проходить в амбулаторных условиях. Данный визит будет являться финальным для всех пациентов (Визит 4). После него все пациенты продолжат наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с клинической практикой.

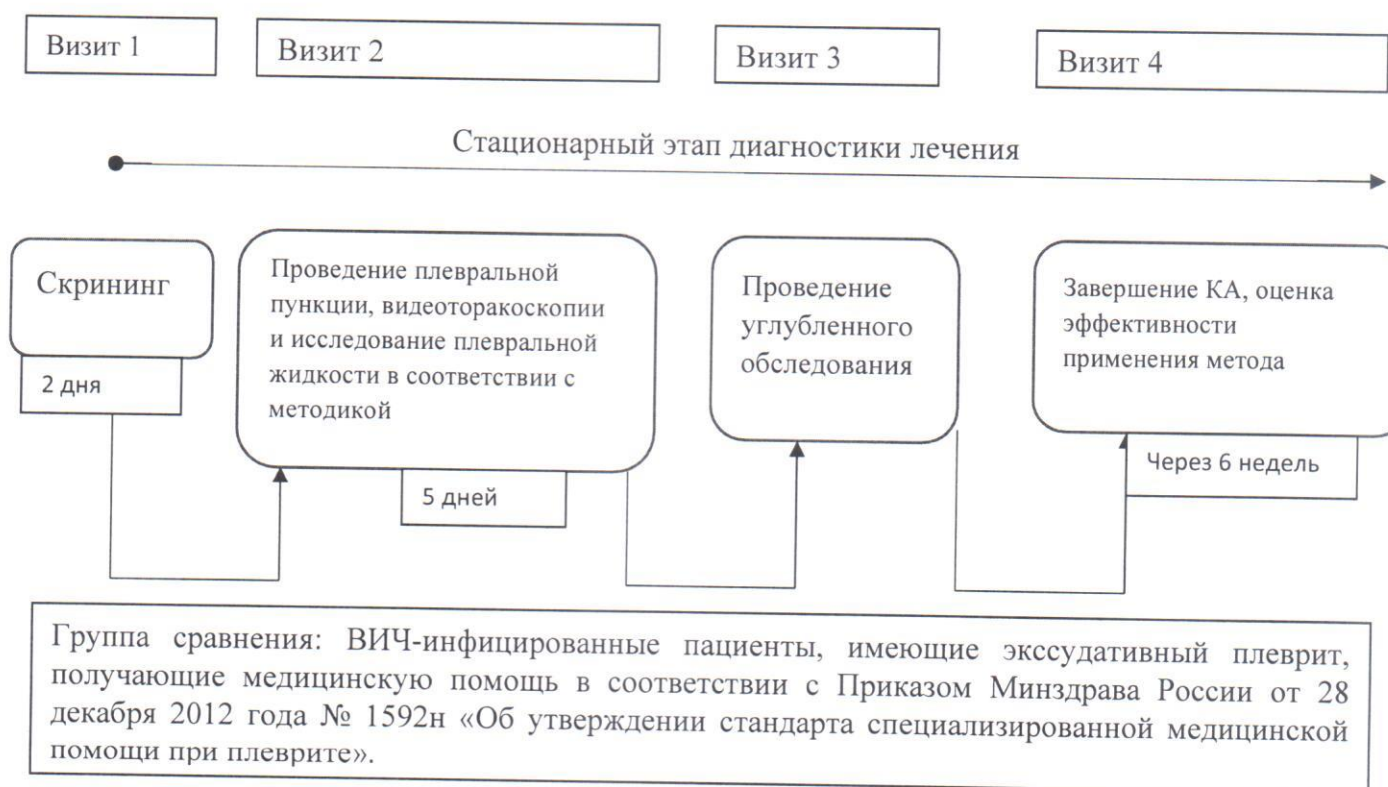


Рисунок 1 Схема проведения клинической апробации

### Описание визитов клинической апробации

**Визит 1 – скрининговый визит** (в течение 2 дней до плевральной пункции, видеоторакоскопии). Скрининг в ходе данного визита проводится только после того, как врач признает пациента предварительно соответствующим критериям включения/невключения. 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 невключения, 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: обзорная рентгенография органов грудной клетки в 2 – х проекциях, УЗИ плевральной полости, электрокардиография (ЭКГ), функция внешнего дыхания (ФВД). Лабораторные исследования. Пациентам будет выполнен забор крови для проведения общего и биохимического анализов, а также будет взят образец мочи для общего анализа. Визит выполняется в стационарных условиях.

#### **Визит 2 - период проведения плевральной пункции (5 дней)**

Пункцию плевральной полости проводят в соответствии со стандартной методикой, при необходимости под контролем УЗИ - исследования. Видеоторакоскопию – по стандартной методике.

Во время Визита 2 будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА;
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии;
- Измерение температуры тела, ЧСС, АД, ЧДД;
- Плевральная пункция, забор плевральной жидкости;
- Регистрация осложнений;
- Исследование плеврального экссудата в соответствии с разработанным алгоритмом;
- Назначение пробной терапии туберкулеза.

Визит выполняется в стационарных условиях.

#### **Визит 3- Период углубленного обследования (21 день)**

Обследование пациента в соответствии с диагностическим алгоритмом, описанным в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулезного плеврита.

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Измерение температуры тела, ЧСС, АД, ЧДД.
- Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки.
- Биопсия плевры.
- Гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование биоптата.
- Регистрация осложнений;
- Назначение противотуберкулезной терапии.

Визит выполняется в стационарных условиях.

#### **Визит 4 – визит завершения КА (6 недель)**

Этот визит будет являться финальным для всех пациентов, в дальнейшем пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с рутинной практикой. В ходе этого визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Физикальный осмотр.



- Измерение основных витальных параметров: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД,
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Регистрация осложнений.
- Мультидисциплинарное обсуждение результатов комплексной диагностики с формулировкой клинического диагноза и оценкой эффективности метода комплексной дифференциальной диагностики экссудативного плеврита.

Таблица 4

**План-график процедур клинической апробации и метод ранней диагностики и лечения плевритов у больных ВИЧ-инфекцией, позволяющий улучшить исход заболевания.**

Периоды КА	Скрининг	Период проведения плевральной пункции	Период углубленного обследования	Завершение клинической апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Мероприятия/дни КА	Дни 1-2	День – 3-7	День 5-21	День 42
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, ФВД)	+	+	+	+
Анализы крови (общий, биохимический)	+			
Общий анализ мочи	+			
Рентгенография лёгких в 2-х проекциях	+			
УЗИ плевральной	+			

полости				
КТ-органов грудной клетки			+	
ЭКГ	+			
Плевральная пункция		+		
Молекулярно генетическое исследование экссудата	-	+		
Биохимическое и иммунологическое исследование экссудата		+		
Фибробронхоскопия			+	
Биопсия плевры			+	
Гистологическое и молекулярно генетическое исследование биоптата			+	
Противотуберкулезная терапия		+	+	+
Мультидисциплинарное обсуждение результатов комплексной диагностики на ЦВК учреждения				+
Регистрация осложнений		+	+	+
Выписка из стационара				+

### 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.

#### **Присвоение базового номера**

Базовый номер присваивается пациенту при подписании им информированного согласия на участие во всех процедурах. Базовый номер каждого пациента является уникальным. Запрещается использование одинаковых базовых номеров для идентификации разных пациентов. За каждым пациентом, проходящим процедуру отбора несколько раз, будет сохраняться исходный базовый номер, присвоенный ему при первом посещении. Присвоения базовых номеров будет соответствовать порядку, принятому в клинике и соответствовать номеру истории болезни пациента при стационарном лечении.

#### **12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;**

Метод комплексной диагностики экссудативного плеврита у больных ВИЧ – инфекцией отличается тем, что в комплексе с известными методами в плевральной жидкости определяют интерферона-гамма, метод ПЦР с целью определения специфических последовательностей *Mycobacterium tuberculosis IS 6110* и *TBCh* и малоинвазивное хирургическое вмешательство – видеоторакоскопия плевральной полости, причем вместе указанные методы ранее не применялись. Туберкулезные плевриты склонны к осумкованию, поэтому в ряде случаев не удается получить экссудат при торакоцентезе. Видеоторакоскопия позволяет найти участки жидкостного наполнения и получить биологический материал, а также выполнить биопсию пораженной плевры. Результатом комплексной диагностики является назначение специфической противотуберкулезной терапии в максимально ранние сроки.

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

Средняя длительность КА для каждого пациента составляет 60 дней. Последовательность и продолжительность периодов КА описана в Разделе 12.2.

#### **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 пациентов:**

- 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) Пациент с ВИЧ-инфекцией и экссудативным плевритом.

### **14. Критерии не включения пациентов:**

- 1) Сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения и декомпенсации (острая печеночная недостаточность класс В и С по Чайлд-Пью, печеночная энцефалопатия, отек мозга, дыхательная недостаточность II – III степени, дегидратационный (гиповолемический) шок II и III ст, инфекционно-токсический шок II-III степени, острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром на фоне инфекционного заболевания, острая надпочечниковая недостаточность, легочное кровотечение, недостаточность кровообращения II-III степени).
- 2) Отсутствие контакта с больным вследствие его тяжелого состояния или нарушений психики;
- 3) Острые состояния, требующие неотложной помощи.

### **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 и 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) Нежелательные явления, делающие участие пациента в КА невозможным либо приведшие к развитию неотложного медицинского состояния, требующего госпитализации; 6) В случае действия обстоятельств непреодолимой силы; 7) Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом); 8) Смерть пациента.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

Плановая специализированная медицинская помощь в стационарных условиях. Профили инфекционные болезни, фтизиатрия и торакальная хирургия.

Условия оказания медицинской помощи. Медицинская помощь в рамках клинической апробации оказывается в условиях круглосуточного стационара.

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

Для проведения анализа эффективности предлагаемого для клинической апробации метода требуется наличие клиничко-диагностической лаборатории с возможностями бактериологической (лаборатории, аккредитованные на работу с микроорганизмами 3 – 4 гр. патогенности) и иммунологической диагностики, отделения лучевой диагностики,



оснащенного компьютерным томографами, отделения/кабинета функциональной диагностики.

**17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

Таблица 5

<b>Код</b>	<b>Наименование</b>	<b>Частота предоставлен я</b>	<b>Среднее количество</b>
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,2	5
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,2	5
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	3
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	3
A01.09.001	Сбор жалоб при заболеваниях легких и бронхов	1	45
A01.09.003	Пальпация при заболеваниях легких и бронхов	1	45
A01.09.004	Перкуссия при заболеваниях легких и бронхов	1	45
A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	1	45
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	45
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	45
A02.12.001	Исследование пульса	1	45
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	45
A11.09.003.002	Пункция плевральной полости под контролем ультразвукового исследования	1	1
A11.09.003.001	Внутриплевральное введение лекарственных препаратов	0,4	5
A05.10.001	Регистрация электрической активности проводящей системы сердца	0,2	2
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,2	2
A03.09.001	Бронхоскопия	1	1
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	0,8	2

Код	Наименование	Частота предоставленн я	Среднее количество
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	2
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	2
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	2
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,5	2
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1	2
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	2
A26.09.001	Микроскопическое исследование мазка мокроты на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	1	4
A26.09.001	Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии ( <i>Mycobacterium spp.</i> )	1	4
A26.09.002.001	Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на плотных питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> )	1	4
A26.09.002.002	Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> )	1	4
A26.09.003.001	Микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на плотных питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> )	1	1
A26.09.003.002	Микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacteriu mtuberculosis complex</i> )	1	1



Код	Наименование	Частота предоставленн я	Среднее количество
A26.09.076.001	Определение ДНК микобактерий туберкулеза ( <i>Mycobacteriu mtuberculosis complex</i> ) в плевральной жидкости методом ПЦР	1	1
A26.09.005.001	Микробиологическое (культуральное) исследование бронхолегочной ткани на плотных питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> )	1	1
A26.09.005.002	Микробиологическое (культуральное) исследование бронхо-легочной ткани на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> )	0,7	1
A26.19.016.001	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на плотных питательных средах на микобактерии ( <i>Mycobacterium spp.</i> )	0,2	1
A26.19.016.002	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на жидких питательных средах на микобактерии ( <i>Mycobacterium spp.</i> )	0,2	1
A26.28.034	Микроскопическое исследование мочи на микобактерий туберкулеза ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	0,2	1

Код	Наименование	Частота предоставленн я	Среднее количество
A26.28.029.001	Определение ДНК Mycobacterium tuberculosis complex (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG) с дифференцировкой вида в моче методом ПЦР	0,2	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
A12.05.120	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	2
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	2
A06.09.007	Рентгенография легких	0,2	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	1
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	0,2	1
A06.30.002.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1	1
A04.09.001	Ультразвуковое исследование плевры	1	1
A25.30.026	Назначение лекарственных препаратов при туберкулезе	0,7	1
A25.30.027	Назначение диетического питания при туберкулезе	1	1
A25.30.028	Назначение лечебно-оздоровительного режима при туберкулезе	0,7	1
A25.30.034	Назначение лекарственных препаратов при заболевании вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)	1	1
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	0,5	60
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	0,3	60
A11.01.003.001	внутрикожная аллергическая проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.	1	1
A12.06.049	Определение абсолютной концентрации антиген-индуцированной продукции ИФН гамма в плевральной жидкости	1	1



Код	Наименование	Частота предоставленя	Среднее количество
B01.055.001	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	1	1
B01.055.002	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный	1	1
B01.055.003	Ежедневный осмотр врачом-фтизиатром с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	60
B01.049.01	Прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга первичный	1	1
A03.10.001	Видеоторакокопия	0,7	1

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

Лекарственные препараты, используемые у пациентов в условиях клинической апробации метода

Таблица 6

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противотуберкулезные препараты		0,7		
		Изониазид	0,3	0,6 г	90 г
		Рифампицин	0,1	0,45 г	67,5 г
		Рифабутин	0,2	0,45 г	67,5 г
		Пиразинамид	0,3	1,5 г	225 г
		Этионамид	0,3	0,75 г	102,5 г
		Протионамид	0,3	0,75 г	102,5 г
		Этамбутол	0,3	1,2 г	207 г
		Циклосерин	0,5	0,75 г	112,5 г
		Бедаквилин	0,5	0,2	30г
	Антибактериальные средства		0,3		
		Ципрофлоксацин	0,02	0,5 г	75 г
		Моксифлоксац	0,02	0,4 г	60 г

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
		н			
		Левифлоксацин	0,4	0,5 г	75 г
		Амикацин	0,4	1 г	90 г
		Канамицин	0,3	1 г	90 г
		Капреомицин	0,2	1 г	90 г
		Ванкомицин	0,5	1г	24 г
		Цефоперазон	0,3	1 г	40 г
		Цефотаксим	0,6	1 г	20 г
		Тигециклин	0,5	0,1г	24 г
		Меропенем	0,25	0,5 г	14 г
		Линезолид	0,25	0,6	90г
		Имипенем + Циластатин натрия	0,35	0,5 г	14 г
		Противопротозойные и противомаларийные средства	0,35		
		Метронидазол	1	1 г	10 г
		Противогрибковые средства	0,35		
		Флуконазол	1	0,4 г	4 г
		Прочие средства для профилактики и лечения инфекций	0,8		
		Бифидобактерии бифидум	0,9	30 доз	300 доз
Средства, влияющие на кровь			1		
		Антикоагулянты	0,9		
		Гепарин натрия	0,5	20000 МЕ	100000 МЕ
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
		Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	1		
		Диклофенак	0,4	75 мг	1,5 г
		Кеторолак	0,3	10 мг	300 мг
Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,9		
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного			1		



Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
тракта					
	Гепатопротекторы		1		
		Адеметионин	0,6	400 мг	24 г
Средства, влияющие на органы дыхания			1		
	Прочие средства для лечения заболеваний органов дыхания, не обозначенные в других рубриках		0,9		
		Ацетилцистеин	1	1 г	30 г
Средства для лечения аллергических реакций			1		
	Антигистаминные средства		1		
		Дифенгидрамин	0,25	30 мг	150 мг
		Клемастин	0,25	2 мг	10 мг
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			0,9		
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,4		
	Диуретики		1		
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1		
		Натрия хлорид	1	500 мл	2,5 л
Витамины и минералы			1		
	Витамины		1		
		Тиамин	0,3	50 мг	9000 мг
		Пиридоксин	0,9	50 мг	9000 мг
		Цианокобаламин	0,3	500 мкг	90000 мкг
		Аскорбиновая кислота	0,9	500 мг	90 г

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

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

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

Таблица 7

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
---------	-----	-----------------------	----------------------------

J05AX12	Долутегравир	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 - ITT) и дополнительно - в популяции, завершившей лечение по протоколу (Per Protocol - PP).

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Основная конечная точка: к 6 неделе (день 42) у пациента отмечается нормотермия и прекращение накопления плеврального экссудата.

Вторичные конечные точки:

1. Время установления этиологического диагноза.
2. Время назначения этиотропной терапии.
3. Время нормализации остро-фазовых показателей.
4. Частота, вид и выраженность нежелательных явлений, связанных с апробируемым методом.
5. Частота, вид и выраженность любых других нежелательных явлений.

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

Клиническая эффективность определяется как доля пациентов достигших установленного протоколом результата лечения по сопоставлению с группой сравнения.

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).

#### **Второстепенные параметры оценки эффективности:**

Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, измеренное в днях и определяемое на Визите 4. 2. Величина финансовых затрат на диагностику и лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 4. Результаты анализа первичной конечной точки и вторичных конечных точек будут представлены в виде сводных таблиц с описательной статистикой для анализируемых популяций в целом.

#### **Методы оценки безопасности**

Оценка безопасности (возможного наличия осложнений) будет проведена на



протяжении всего периода участия пациента в КА и заключается в мониторинге и регистрации всех, связанных с предлагаемым методом осложнений, включая серьезные осложнения, регулярном мониторинге гематологии, состава крови и мочи, регулярном мониторинге основных показателей жизнедеятельности, контроле физического состояния, массы тела и учета данных состояния пациентов.

#### **Оценка клинических параметров безопасности**

Медицинский анамнез: сбор подробного медицинского анамнеза при скрининге. Физикальный осмотр: полный физикальный осмотр включает обследование всех органов и систем, в том числе измерение роста и массы тела (рост измеряют только во время скрининга), во время Визитов 1,2, 3 и 4. Измерение основных показателей жизнедеятельности: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД) и температура тела в подмышечной впадине (°С). Измерения должны быть проведены во время каждого визита пациента в стационар (Визиты 1-4). Мониторинг осложнений: во время каждого визита (Визиты 1-4) пациента в стационар. После подписания пациентом информированно-го согласия врач будет выявлять и регистрировать любые осложнения. Мониторинг сопутствующего лечения (если таковое назначено): врач будет контролировать данные о сопутствующем лечении и его изменениях входе КА во время каждого визита пациента в стационар (Визиты 1-4). Электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях: Для контроля признаков возможных нарушений сердечного ритма регистрация ЭКГ должна быть выполнена всем пациентам во время Визита 1. Все назначенные ЭКГ должны быть выполнены после того, как пациент находился в состоянии покоя в положении лежа в течение минимум 10 минут. Регистрация ФВД, компьютерной томографии органов грудной клетки, бронхоскопической картины в соответствии с План-графиком процедур клинической апробации.

#### **Оценка лабораторных параметров безопасности**

Для оценки профиля безопасности апробируемого метода на скрининговом визите (Визит 1) должны быть проведены следующие лабораторные анализы: общий анализ крови - число эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов, число лейкоцитов и лейкоцитарная формула с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов; биохимический анализ крови - креатинин, глюкоза, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий белок, альбумин, гамма- общий анализ мочи - цвет, белок, глюкоза, кетоновые тела, нитриты, лейкоциты, эритроциты, рН и относительная плотность.

#### **Оценка осложнений, связанных с апробируемым методом**

Оценка осложнений, возникающих в ходе клинической апробации методики, будет осуществляться по классификации Clavien-Dindo.

#### **Анализ показателей безопасности**

Для сравнения изменения лабораторных параметров безопасности, основных показателей жизнедеятельности и других интервальных переменных безопасности будет использоваться модель ковариационного анализа, в качестве фиксированного фактора будет применена группа, в качестве коварианты будут взяты исходные значения анализируемого признака. Кроме того, для лабораторных показателей будут приведены частоты соответствия нормам и частоты сдвигов относительно норм на каждом измерении. По каждому пункту оценки данных по безопасности будет представлена



описательная статистика по всей анализируемой популяции. Дополнительно данные будут представлены в виде листингов.

#### **Параметры оценки безопасности**

Частота, вид и выраженность осложнений, связанных с апробируемым методом, оцениваемая от Визита 1 до Визита 4 (финального визита). Эти параметры оценки будут проанализированы в популяции безопасности. Осложнение, связанное с применением апробируемого метода, определяется как: (а) любое осложнение, начавшееся после применения апробируемого метода, имеющее любую обоснованную связь с апробируемым методом («возможно связано» и выше) либо, (б) существовавшая до применения апробируемого метода проблема медицинского характера/заболевание, но степень тяжести которого(-й) увеличилась после применения апробируемого метода, что имеет любую обоснованную связь с апробируемым методом («возможно связано» и выше). Результаты анализа безопасности будут представлены в виде сводных таблиц с описательной статистикой для всех пациентов. По каждому пункту оценки данных по безопасности будет представлена описательная статистика.

### **VIII. Статистика**

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

Статистическая обработка результатов будет проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0.

Величины, имеющие параметрический характер распределения, будут приведены в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность различий будет оцениваться с использованием критерия Стьюдента.

Непараметрические признаки будут представлены в виде медианы с указанием первого и третьего квартиля  $Me$  ( $Q1-Q3$ ), статистическая значимость различий будет оценена по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона, Крускала-Уоллиса, рангового дисперсионного анализа.

Индексы структуры будут представлены в виде %, достоверность различий будет оценена с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йотса.

Во всех случаях различия будут интерпретироваться как достоверные при минимальном уровне значимости 0,05.

#### **Демографические и исходные характеристики**

Демографические характеристики приведены для популяции всех включенных в КА участников (ИТТ популяция) в таблицах с описательными статистиками для всей популяции.

#### **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:

$$N = (p_0q_0 + p_1q_1) * \frac{(1,96 + 0,84)^2}{(p_1 - p_0)^2} = 24$$

где

- $p_0$  – ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе (0,5)
- $p_1$  – ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе (0,85)
- $q_0 = 1 - p_0$
- $q_1 = 1 - p_1$
- 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%).

С учетом возможного выбытия пациентов из исследования (выявление онкологического процесса и/или перевод в соответствующее учреждение по профилю и др.) общая численность группы клинической апробации составляет **30** человек.

Первичный расчёт для оценки эффективности метода планируется провести после включения 50% пациентов. Расчёт будет основан на эффективности методики диагностики этиологии плеврита у пациентов с ВИЧ инфекцией. В протокол апробации планируется включить 30 пациентов: 2(2019 году), 14 в (2020 году) и 14 в (2021 году).

## **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 эффективности метода.

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

Таблица 8

**Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту из расчета одного года лечения**

№ 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	192,8
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)	12,78
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	10,78
	<b>ИТОГО:</b>	<b>237,14</b>

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



И. А. Васильева

27 февраля 2019 г.



**Индивидуальная регистрационная карта № \_\_\_\_\_**

Пациент | | | | | | | | | |

Пол | | |

Возраст | | | | | лет

Масса тела | | | | | кг

**Фактические даты визитов пациентов**

*Заполняйте в формате (дд-мм-гггг)*

Этап	Дата начала	Дата окончания
Визит 1	-         - 2 0	-         - 2 0
Визит 2	-         - 2 0	-         - 2 0
Визит 3	-         - 2 0	-         - 2 0
Визит 4	-         - 2 0	-         - 2 0

<b>ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ:</b>	<b>Код МКБ-10:</b>

Год постановки основного диагноза: | | | | |

Дата плевральной пункции (дд-мм-гггг): | | | | | | | | | |

**Интегральная характеристика результатов, полученных при протокола клинической  
апробации**

	<b>Визит 2</b>	<b>Визит 3</b>	<b>Визит 4</b>
«удовлетворительно»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
«неудовлетворительно»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту (Визит 4)**

*Если измерение не проводили, укажите «НП» (не проводили)*

Количество койко-дней	_ _  дней	<b>НП</b> <input type="checkbox"/>
-----------------------	-----------	------------------------------------

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ**

*Степень тяжести*

<input type="checkbox"/> 1 степень	<input type="checkbox"/> 2 степень	<input type="checkbox"/> 3 степень	<input type="checkbox"/> 4 степень	<input type="checkbox"/> 5 степень
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

Описание заболевания / нежелательного явления	Дата начала (день, месяц, год)	Связь с лечением
	Дата купирования (день, месяц, год)	
	--- --- ---	<input type="checkbox"/> 1 нет
		<input type="checkbox"/> 2 сомнительная
		<input type="checkbox"/> 3 возможная
		<input type="checkbox"/> 4 вероятная
	--- --- ---	<input type="checkbox"/> 1 нет
		<input type="checkbox"/> 2 сомнительная
		<input type="checkbox"/> 3 возможная



		<input type="checkbox"/> 4 вероятная
--	--	--------------------------------------

Исполнение плана-графика процедур клинической апробации

Периоды КА	Скрининг	Период проведения плевральной пункции	Период углубленного обследования	Завершение клинической апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Мероприятия/дни КА	Дни 1-2	День – 3-7	День 5-21	День 42
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, ФВД)	+	+	+	+
Анализ крови (общий, биохимический)	+			
Общий анализ мочи	+			
Рентгенография лёгких в 2-х проекциях	+			
УЗИ плевральной полости	+			
КТ-органов грудной клетки			+	
ЭКГ	+			
Плевральная пункция		+		
Молекулярно генетическое	-	+		

исследование экссудата				
Биохимическое и иммунологическое исследование экссудата		+		
Фибробронхоскопия			+	
Биопсия плевры			+	
Гистологическое и молекулярно-генетическое исследование биоптата			+	
Пробная терапия туберкулеза		+	+	+
Мультидисциплинарное обсуждение результатов комплексной диагностики на ЦВК учреждения				+
Регистрация осложнений		+	+	+
Выписка из стационара				+

### ЗАВЕРШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Дата завершения клинической апробации (дд-мм-гггг): |\_\_|\_|-|\_\_|\_|- 2 0 |\_\_|\_|

Необходимо отметить причину из числа перечисленных ниже:

- Завершение пациентом клинической апробации в соответствии с протоколом
- Отзыв согласия пациента на участие в клинической апробации (уточните причину ниже):

- Нежелательное явление(я)

- Причина не связана с нежелательным(и) явлением(ями)

- Причина неизвестна

- Серьезные нарушения протокола пациентом

- Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных протоколом клинической апробации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

- Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола,



включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола.

- Нежелательные явления, делающие участие пациента в клинической апробации невозможным либо приведшие к развитию неотложного медицинского состояния, требующего госпитализации.

- Действие обстоятельств непреодолимой силы.

- Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом).

- Смерть пациента.

- Иная причина (*укажите* \_\_\_\_\_).

Врач \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /

**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 «Метод ранней диагностики и лечения плевритов у больных ВИЧ-инфекцией» 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 г.