

**Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(921)953-06-02 karpova68@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода полимеразной цепной реакции детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) с целью внедрения в рутинный диагностический скрининг у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга в сравнении со стандартными микробиологическими исследованиями ректального мазка.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200 (2021 г. -80, 2022г. -80, 2023г - 40)

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1л.

Проректор по научной работе, академик РАН,

д.м.н. профессор Ю.С. Полушин



Ю.С. Полушин



“26 ”февраля 2021г.

# Протокол клинической апробации метода профилактики, лечения, диагностики и реабилитации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

## I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода полимеразной цепной реакции детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) с целью внедрения в рутинный диагностический скрининг у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга в сравнении со стандартными микробиологическими исследованиями ректального мазка.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

Ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», д.м.н., академик РАН С.Ф. Багненко.  
Проректор по научной работе, академик РАН, д.м.н. профессор Ю.С. Полушин

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Инфекционные осложнения составляют значительную часть летальности реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). С 1990г. произошло значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) за счет введения, как в качестве терапии, так и с профилактической целью новых противогрибковых, противовирусных и антибактериальных препаратов. Очевидно, из недавно опубликованных данных инфекционной рабочей группы EBMT, что осложнения, связанные с инфекциями, являются основной причиной летальности у пациентов в ранние сроки трансплантации (до 30 дня) [1]. Диагностика и контроль бактериальных инфекции, рациональная эмпирическая антибактериальная терапия имеет решающее значение для успешного исхода инфекционного эпизода у пациентов с продолжительной нейтропенией после алло-ТГСК.

Основным источником инфекции в ранний посттрансплантационный период является нормальная микробиота кишечника. Миелоаблативные режимы кондиционирования приводят к непосредственному повреждению слизистой оболочки кишечника, что при развитии нейтропении приводит к повреждению нормальных анатомических барьеров и миграции преимущественно грамотрицательных бактерий непосредственно в кровоток.

Согласно данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, представленных в качестве устного доклада на ежегодной встрече европейского общества по трансплантации костного мозга в 2021 году, из 203 пациентов, которым была выполнена трансплантация костного мозга у 62 пациентов (30,5%) определялась колонизация по крайней мере 1 бактерией с МЛУ, в подавляющем большинстве – микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) (46/62 пациентов; 74%). Этиология колонизации: *K. pneumoniae* (n = 35, 56,5%), *E. coli* (n = 14, 22,6%), *Pseudomonas spp.* (n = 5,8%), *Enterobacter spp.* (n = 1, 1,6%), *Acinetobacter spp.* (n = 1, 1,6%) и 6 пациентов (9,6%) были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*. После алло-ТГСК частота колонизации значимо выше ( $p < 0,001$ ), у 110 пациентов (54,1%) определялась колонизация по крайней мере 1 бактерией с МЛУ, в подавляющем большинстве случаев ESBL + карбапенемазы (72 из 110 пациентов; 65,4%,  $p < 0,001$ ). Этиология колонизации после ТГСК: *K. pneumoniae* (n = 65, 59%), *E. coli* (n = 14, 12,7%), *Pseudomonas spp.* (n = 14, 12,7%), *Enterobacter spp.* (n = 1,09%), *Acinetobacter spp.* (n = 1, 1,8%) и 14 пациентов (12,7%) были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*.

Инфекция кровотока была диагностирована у 46 (23%) пациентов. Медиана дня постановки диагноза инфекции кровотока был Д+5 (0-81) после начала фебрильной нейтропении. Гр «-» бактерии были причиной инфекции кровотока в 35 (74%) случаях. В большинстве случаев был вызван *K. pneumoniae* - 22 (63%), *E. coli* - 4 (11,4%), *Pseudomonas spp.* - 3 (8,5%), *Acinetobacter spp.* - 1 (2,8%) и сочетание *K. pneumoniae* с другими бактериями с МЛУ - 5 (14,3%). Локализованная инфекция зарегистрирована в 51 (25%) случае. Инфекция кровотока была обусловлена бактериями, колонизирующими нестерильные сайты не менее чем за 2 недели до обнаружения бактерий в кровотоке у 17 (48%) пациентов. Колонизация бактериями с МЛУ имела значительную связь с инфекцией кровотока ( $p < 0,0001$ ). Общая выживаемость (ОВ) в течение 100 дней составила 87,7%, в том числе 59% у пациентов, колонизированных бактериями с МЛУ, и 90% у пациентов без колонизации ( $p < 0,0001$ ).

Согласно проведенному исследованию, сделаны следующие выводы:

- Колонизация у пациентов после алло-ТГСК значимо выше, чем у пациентов до проведения терапии;
- У пациентов с колонизацией нестерильных сайтов бактериями с МЛУ достоверно чаще выявляли инфекции кровотока;
- Общая выживаемость у пациентов с колонизацией нестерильных сайтов значимо ниже, чем у пациентов без колонизации.

Учитывая полученные данные за 2019 год, с мая 2020 года в клинику НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой введен новый протокол эмпирической антибактериальной терапии у реципиентов алло-ТГСК, основанный на колонизации нестерильных сайтов (кал, моча, зев). Для определения колонизации нестерильных сайтов, в частности колонизацию толстой кишки, у пациентов однократно при поступлении выполняется стандартное микробиологическое исследование кала, а также еженедельное исследование ректального мазка посредством хромогенных сред. Данный протокол был также высоко оценен европейским обществом по трансплантации костного мозга в 2021 году и представлен в качестве устного доклада.

Начальная эмпирическая антибактериальная терапия была разработана в соответствии с механизмом устойчивости или чувствительности бактерии, колонизирующей нестерильные сайты перед развитием фебрильной нейтропении. В течение шестимесячного периода реализации протокола были включены 58 взрослых реципиентов алло-ТГСК. Контрольная группа – пациенты старше 18 лет, впервые получившие алло-ТГСК с мая по октябрь 2019 года (n = 79). Группы были сопоставимы по основным характеристикам пациентов и ТГСК. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 142 (6-436) дней.

Значительно более высокая частота колонизации бактериями с МЛУ, преимущественно ESBL, к моменту развития ФН у реципиентов алло-ТГСК была дополнительно выявлена с помощью хромогенных сред. Частота колонизации составила 88% против 42% ( $p < 0,00001$ ), ESBL - 60% против 23% ( $p = 0,00002$ ), карбапенемазы - 27,6% против 19% ( $p=0,3$ ). Бактерии с МЛУ, обнаруженные обычным методом микробиологического исследования, были одинаковыми в двух группах: *Klebsiella pneumoniae* - 58,5%, *Escherichia coli* - 19,5%, *Pseudomonas aeruginosa* - 14,6% в контрольной группе и 41%, 23%, 23 % в исследуемой группе. Этиология микробиологически подтвержденных инфекций кровотока, представленных преимущественно Гр «-» отрицательными бактериями, не различалась между двумя группами: ESBL 35,3% против 31,3%, карбапенемаза 64,7% против 68,7% ( $p > 0,1$ ). ОВ в течение 60 дней после постановки диагноза инфекция кровотока, обусловленной бактериями с МЛУ составила 58,8% против 81,3% ( $p=0,2$ ), а также статистически не различалась в подгруппах: ESBL - 100% против 100% ( $p=0,1$ ), карбапенемазы - 36,4% против 70% ( $p=0,2$ ). Летальность, связанная с трансплантацией в течение 100 дней в контрольной группе составила 20,3% и была значительно выше у колонизированных пациентов, чем у неколонизированных (33,3% против 10,9%; HR 3277 (1,137-9,440)  $p = 0,028$ ). В основной группе летальность, связанная с трансплантацией в течение 100 дней составила 6,9% и не отличался у колонизированных и неколонизированных пациентов (5,9% против 14,3%,  $p = 0,4$ ). Летальность, связанная с трансплантацией, не отличалась в контрольной и исследуемой группах (20,3% против 6,9%,  $p = 0,069$ ), однако, значительно снизилась у колонизированных пациентов в основной группе на 5,9% против 33,3% (HR 0,194 (0,054-0,698)  $p = 0,012$ ).

Таким образом, использование нового метода детекции механизмов резистентности микроорганизмов значительно повысило частоту выявления бактерий, колонизирующих нестерильные сайты. Введение нового протокола эмпирической антибактериальной терапии позволило снизить летальность, связанную с трансплантацией в группе колонизированных пациентов.

В связи с вышеизложенным, в данной апробации необходимо решить следующие вопросы: как часто необходимо выполнять исследование микробиоты, какие методы являются более информативными и как быстро возможно получить информацию для дальнейшего применения в клинической работе врача-гематолога.

Предложенный апробационный метод полимеразной цепной реакции (далее - ПЦР) выявляет гены резистентности (приобретенные карбапенемазы) бактерий в ректальном мазке без определения до вида микроорганизма в краткие сроки – до 1 суток, что позволяет назначить раннюю персонализированную антибиотикотерапию (АБ-терапия) при развитии фебрильной нейтропении (ФН). Запланирована оценка ректального мазка каждые семь дней в течение 7 недель методом ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале. В клиническую апробацию предполагается включить пациентов старше 18 лет с онкогематологическими заболеваниями, которым показано выполнение алло-ТГСК.

Для оценки клинической эффективности метода запланировано сравнение с ретроспективной группой ( $n=200$ ) пациентов, старше 18 лет, которым была выполнена алло-ТГСК в период 2018-2019 гг. и которым проводилось стандартное предтрансплантационное обследование, включающее микробиологическое исследование стула (посев на хромогенные среды с целью выявления (скрининг) карбапенем-резистентных бактерий, микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) с определением чувствительности к антибиотикам при поступлении, и при наличии гастроэнтероколита в посттрансплантационном периоде.

В результате проведенной апробации нового метода будут достигнуты следующие результаты:

- снижение тяжелых инфекционных осложнений в ранний период после алло-ТГСК
- улучшение ОВ у пациентов после алло-ТГСК
- снижение летальности связанной с трансплантацией
- снижение затрат на скрининг и мониторинг колонизации

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

Летальность от инфекционных осложнений в ранний посттрансплантационный период составляет 22-30%. В большинстве случаев не удается установить этиологию возбудителя - 54%, бактерии составляют – 14,7%, грибы – 10,6%, вирусы – 9,2%, 1%-паразитические инфекции и 5% - смешанной этиологии [1]. Продолжительность койко-дня при развитии тяжелых инфекционных осложнений составляет более 35 суток.

Рост резистентности к антибактериальным препаратам является актуальной проблемой здравоохранения во всех развитых странах, в том числе у гематологических пациентов, реципиентов алло-ТГСК. За последние годы частота инфекционных эпизодов, обусловленных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), неуклонно растет. Современные рекомендации по эмпирической терапии фебрильной нейтропении у гематологических пациентов отстают от клинической практики. Наблюдается рост бактерий с МЛУ резистентных к первой линии АБ-терапии с различными механизмами резистентности: бета-лактамазы расширенного спектра от 19% до 60%, карбапенемаза-продуцирующие грамотрицательные бактерии – от 18,5% до 60% и др. К наиболее угрожающим пациентам гематологического профиля бактериям относятся: *Pseudomonas aeruginosa* - 89,87%, *Acinetobacterbaumannii* - более 80%, и *Stenotrophomonasmaltophilia* с 60% резистентностью к АБ-терапии первой линии [2,3].

Самыми распространенными карбапенемазами в мире являются IMP, VIM, OXA-48, NDM иKPC, в частности, последние четыре имеют наибольшее распространение в Европе [4,5,6].

Ранняя идентификация возбудителей, продуцирующих карбапенемазы, таких как представители порядка *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacterspp.* позволяет предотвратить рост бактерий с МЛУ.

*KocharS.* и соавторы продемонстрировали, что хорошая программа инфекционного контроля, состоящая из соблюдения гигиенических норм и рутинного ректального скрининга, значительно снизила распространение blaKPC в отделении интенсивной терапии [7].

Возможность получения быстрых результатов определения генов резистентности и раннее назначение превентивной персонализированной АБ-терапии с учетом резистентности приведет к сокращению частоты развития тяжелых инфекционных осложнений, прямых затрат на антибиотики, сокращению койко-дня и расходов на сопроводительную терапию.

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

Увеличение частоты обнаружения возбудителей с МЛУ и стандартные методы микробиологического исследования, в некоторых случаях, требующие до пяти дней анализа, приводят к тому, что диагностика инфекционных осложнений запаздывает и приводит к увеличению частоты тяжелых инфекционных эпизодов, таких как внутрибольничные пневмонии и сепсис. Предотвращение распространения карбапенем-устойчивых микроорганизмов в лечебных учреждениях требуют внедрения новых мер инфекционного контроля.

Фенотипический метод, который был использован *T.F.T. Rezende* и соавторами для идентификации карбапенемазы в своем исследовании, показал низкую специфичность, поскольку число ложноположительных результатов было довольно высоким. Для всех колоний, которые были морфологически различны на хромогенной среде, была проведена обычная ПЦР для выявления генов резистентности [8]. Данные исследователи не пришли

к согласованию между культуральными методами диагностики и методом ПЦР-детекции. Однако, работы, доказывающие обратное, также опубликованы, например, исследования *Schechneretal* и *Hindiyehtal* [9,10]. Таким образом, остается неясным место каждого из методов диагностики в определении генов резистентности и необходимость использования каждого из них.

Определение генов резистентности бактерий в ректальном мазке методом ПЦР детекции является относительно новым методом диагностики, который пришел в практику отделения интенсивной терапии сравнительно недавно. Спектр инфекционных осложнений отделения реанимации и отделения трансплантации костного мозга сравнимы и представлены преимущественно грамотрицательными бактериями [11]. Работ по использованию этого метода для пациентов после алло-ТГСК не опубликовано.

Преимущество ПЦР-детекции генов резистентности ректального мазка состоит в скорости получения результата (менее суток), по сравнению с рутинными микробиологическими методами диагностики, что позволяет начать раннюю персонализированную АБ-терапию.

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

Потенциальных рисков применения метода и прогнозируемых осложнений нет.

#### **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. Styczyński, J., Tridello, G., Koster, L. and et. al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantation*. 2019 Jul, 55: 126-136 *impact factor 3.79*
2. Thomas M. Baker & Michael J. Satlin. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016 June, 57(10):2245–2258 *impact factor 3.093*
3. Moghadampour, M., Salari-Jazi, A., & Faghri, J. High rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* detected from hospital equipments in Iran. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2018 Aug, 65 (4), pp. 529–538 *impact factor 1.107*
4. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012 Nov, 55 (11-12):1401–4. *impact factor 0.945*
5. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J. Clin. Microbiol.* 2012 Aug, 50 (8): 2761–6. *impact factor 4.054*
6. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 May, 18(5):432–8. *impact factor 6.425*
7. Kochar S, Sheard T, Sharma R. et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 May, 30 (5):447–52. *impact factor 3.084*
8. Rezende, T. F. T., Doi, A. M., Quiles and et.al. Detection of colonization by carbapenem-resistant organisms by real-time polymerase chain reaction from rectal

- swabs in patients with chronic renal disease. *Journal of Hospital Infection*. 2017 Jun, 96(2): 123–128. *impact factor 3.354*
9. Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z. et al. Rapid detection of blaKPCcarbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2008 Sep, 46(9):2879-83. *impact factor 4.054*
  10. Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D. et al. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol* 2009 Oct, 47 (10):3261-5. *impact factor 4.054*
  11. Wang H, Chen M. Surveillance for antimicrobial resistance among clinical isolates Gram-negative bacteria from intensive care unit patients in China, 1996 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Mar, 51(3):201-8. *impact factor 2.314*
  12. Cattaneo, C., Di Blasi, R., Skert, C. and et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Annals of Hematology*. 2018 Apr, 97(9): 1717–1726 *impact factor 2.85*
  13. Mascitti, H., Duran, C., Nemo et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: a case control study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018 Jul, 7(1): 107-116 *impact factor 0.69*
  14. Menezes, L. C., Rocchetti, T. T., de Castro Bauab, K. et al. Diagnosis by real-time polymerase chain reaction of pathogens and antimicrobial resistance genes in bone marrow transplant patients with bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases*. 2013 Aug, 13:166 *impact factor 2.565*

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода**

Апробацию планируется проводить в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики и нормативными требованиями.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации**

**Цель:** оценить клинико-экономическую эффективность использования метода ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) в сравнении со стандартными методами микробиологической диагностики ректального мазка с целью назначения ранней персонализированной АБ-терапии

#### **Задачи клинической апробации:**

- 1) Оценить клиническую эффективность (выявляемость приобретенных карбапенемаз - генов резистентности бактерий) метода ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий из нативного материала в сравнении со стандартными методами микробиологической диагностики ректального мазка с целью назначения ранней персонализированной АБ-терапии, а также частоту развития тяжелых инфекционных осложнений и летальность в группах метода и сравнения.
- 2) Оценить экономическую эффективность (кратность использования, оптимальные сроки использования для возможности сокращения кратности применения) апробируемого метода ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий из нативного материала путем анализа выявляемости приобретенных карбапенемаз

бактерий, в сравнении со стандартными методами микробиологической диагностики ректального мазка.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Распространенность бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), цефалоспориноаз (AmpC) и карбапенемаза-продуцирующих грамотрицательных бактерий является социально-значимой проблемой, особенно в последние годы. Выделена группа наиболее распространенных бактерий с МЛЮ, которые потенциально могут привести к летальному исходу (Russo и др.), к ним относятся бактерии ESKAPE: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. Перечисленные бактерии чаще встречаются в отделении реанимации, а также у пациентов с иммунодефицитами и длительным периодом нейтропении, к которым относятся и пациенты после алло-ТГСК.

Данные многоцентрового исследования, опубликованные С. Cattaneo и соавт. демонстрируют колонизацию пациентов гематологического профиля бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛЮ) – 6,5% (n=144/2226). В 25,7% (n=37/144) у пациентов развивалась инфекция кровотока и в 16% (n=23/144) была обусловлена бактерией идентичной, выделенной при скрининге ректального мазка. Медиана дня развития инфекции кровотока после выделения бактерии в ректальном мазке составила 12 дней [12].

Исследование *Hélène Mascitti* и соавт. продемонстрировало за трехлетний период наблюдения (2013-2016 гг.) развитие инфекций кровотока у 368 пациентов, из них в 26,6% (98/368) случаев пациенты были колонизированы бактериями с МЛЮ. Инфекции кровотока, обусловленные бактериями с МЛЮ определялись в 53,1% (n=52), при том в 29% (n=29) возбудители были идентичны, обуславливающим колонизацию. Среди 52 случаев инфекции кровотока бактерии семейства *Enterobacteriaceae* с МЛЮ были причиной инфекции в 78,8% (n=41), при том ESBL *Enterobacteriaceae* в 42,3% (n=22) [13].

Лаборатории клинической микробиологии должны полагаться на экономически эффективные, быстрые, точные и чувствительные методы диагностики для выявления и характеристики генов резистентности бактерий. Исходя из стоимости современных диагностических методов, таких как NGS, секвенирование, а также методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, наиболее оптимальным является метод ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз в нативном материале (ректальный мазок). Данный выбор объясняется не только стоимостью, но и скоростью получения результата.

Опубликованные данные о применении ПЦР-диагностики в качестве детекции генов резистентности показывают лучший результат, чем стандартные микробиологические исследования с определением чувствительностью к антибиотикам. В исследовании *Liana Carballo Menezes* и соавт. показано, что в 12 пробах, которые были негативны при исследовании стандартным микробиологическим методом, были определены грамотрицательные бактерии методом ПЦР [14].

По данным анализа НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой за 2019 год инфекции кровотока, вызванные грамотрицательными бактериями с МЛЮ, развились у 23% (n=46/203). Спектр возбудителей был представлен в большей степени *Klebsiella pneumoniae* – 63% (n=22). Учитывая большое число инфекций кровотока, обусловленных грамотрицательными бактериями с МЛЮ необходимо исследовать и внедрять новые превентивные меры с целью сокращения тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Учитывая очевидную связь по данным приведенных выше исследований между колонизацией и развитием инфекции кровотока бактериями с



МЛУ, не остается сомнений в необходимости определения колонизации в более ранние сроки и необходимости поиска оптимальной методики.

Метод ПЦР-детекции генов приобретенных карбапенемаз в нативном материале продемонстрировал свою эффективность и безопасность для категории пациентов с критическими состояниями в отделении интенсивной терапии, когда АБ-терапия назначалась исходя из детекции генов резистентности микроорганизма.

## **12. Описание дизайна клинической апробации**

### **12.1 Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации**

Первичные параметры:

- Выявляемость генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале

Вторичные параметры:

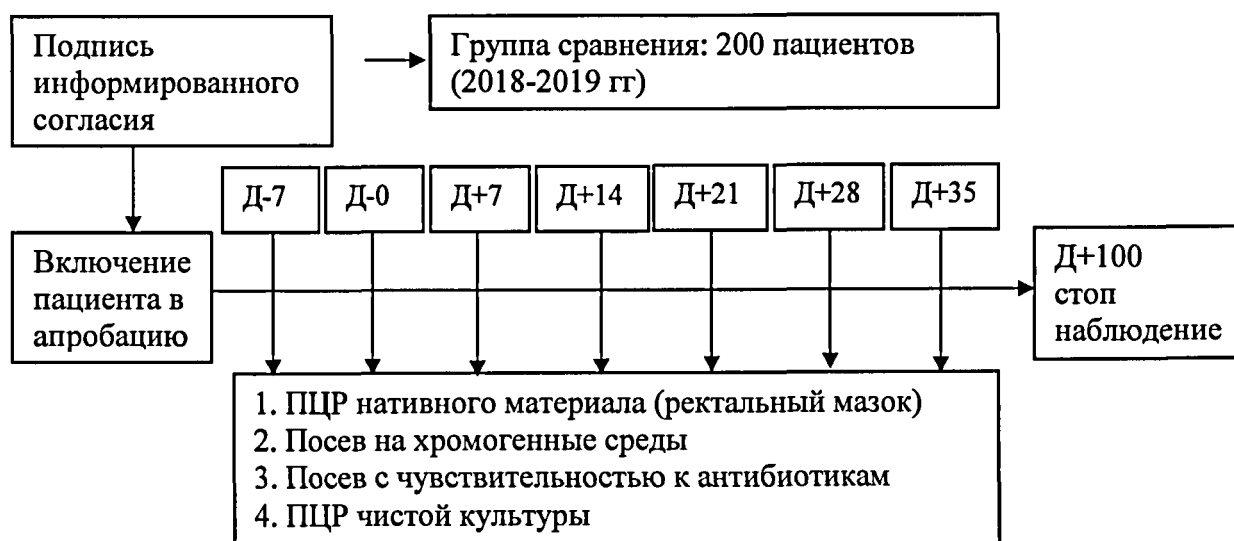
- Частота и летальность при тяжелых инфекционных осложнениях у пациентов с выявленными генами резистентности, с учетом сроков диагностики и начала АБ-терапии в группе исследования и группы сравнения

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

В рамках клинической апробации запланированы следующие этапы :

1. Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий класса металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP, NDM и карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных (типы OXA-48 и OXA-162) в мазке со слизистой оболочки прямой кишки методом ПЦР.  
Посев на хромогенные среды с целью выявления (скрининга) карбапенем-резистентных бактерий, микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE).  
Микробиологическое исследование ректального мазка с последующим определением чувствительности выделенных культур к антибиотикам.  
Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий класса металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP, NDM и карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных (типы OXA-48 и OXA-162) в культуре, полученной путем бактериологического посева ректального мазка. Все исследования проводятся параллельно друг другу и в сроки: Д-7,0,+7,+14,+21,+28,+35 алло-ТГСК.
2. Наблюдение за пациентами до Д+100 после алло-ТГСК, сбор клинических и микробиологических данных (частота и летальность тяжелых инфекционных осложнений).

**Графическая схема клинической апробации**



Предполагается проведение ряда контрольных обследований (КО) больных, при которых полученные результаты вносятся в регистрационную карту (табл.1)

Таблица 1. Список контрольных обследований

КО	Этапы	Сроки заполнения ИРК
КО1	Включение в апробацию, исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д-7	В течение 2 недель от включения
КО 2	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д0	В течение 2 недель от исследования
КО3	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д+7	В течение 2 недель от исследования
КО 4	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у	В течение 2 недель от исследования

	выделенных культур на Д+14	
КО5	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д+21	В течение 2 недель от исследования
КО6	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д+28	В течение 2 недель от исследования
КО7	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д+35	В течение 2 недель от исследования
КО 8	Исследование ректального мазка методом ПЦР, посев на хромогенные среды, микробиологическое исследование с определением чувствительности к АБ, ПЦР-детекция генов резистентности у выделенных культур на Д+100	В течение 2 недель от исследования

Таблица 2. Сводная таблица регистрируемых параметров по КО

Визит/ параметр	КО 1	КО2	КО 3	КО4	КО 5	КО6	КО 7	КО8
Лейкоциты	х	х	х	х	х	х	х	х
Нейтрофилы	х	х	х	х	х	х	х	х
Лимфоциты	х	х	х	х	х	х	х	х
СРБ	х	х	х	х	х	х	х	х
Ферритин	х	х	х	х	х	х	х	х
Инфекционный анамнез за последние 30 дней	х							
Тяжелые инфекционные эпизоды за весь анамнез заболевания	х							
Инфекционные осложнения со времени предыдущего визита		х	х	х	х	х	х	х
Клинически-		х	х	х	х	х	х	х

подтвержденные инфекционные осложнения со времени предыдущего визита								
Микробиологически- подтвержденные инфекционные осложнения со времени предыдущего визита		x	x	x	x	x	x	x
Статус пациента в апробации		x	x	x	x	x	x	x
Исследование уровня прокальцитонина в крови	x	x	x	x	x	x	x	x
Исследование уровня пресепсина в крови	x	x	x	x	x	x	x	x
ПЦР ректального мазка	x	x	x	x	x	x	x	x
Посев на хромогенные среды	x	x	x	x	x	x	x	x
Микробиологическое исследование ректального мазка с определением чувствительности к антибиотикам	x	x	x	x	x	x	x	x
ПЦР чистой культуры	x	x	x	x	x	x	x	x

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

#### ПЦР детекция генов приобретенных карбапенемаз бактерий

**Материал для исследования:** ректальный мазок и(или) бактериальная культура, полученная в результате посева ректального мазка на питательные среды.

**Техника сбора пробы фекалий с помощью ректального тампона (ректальный мазок):**

1. Ввести кончик стерильного ректального зонда-тампона на 2,5—3,0 см за анальный сфинктер.
2. Осторожно вращая тампон вокруг оси, собрать материал с крипт ануса и также осторожно извлечь тампон.
3. В случае последующего ПЦР метода исследования - открыть пробирку с транспортной средой, погрузить рабочую часть зонда в транспортную среду. Оставить рабочую часть зонда в пробирке с транспортной средой, отломив её в области насечки, либо отрезав ножницами. Пробирку плотно закрыть крышкой. В случае последующего посева -поместить зонд-тампон в транспортировочную пробирку со специальной агаризованной средой.
4. Провести маркировку образца.
5. Передать материал в лабораторию.

**Хранение и транспортировка:** в случае последующего ПЦР метода исследования - до забора биоматериала пробирки с транспортной средой следует хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°C, стерильные зонды-тампоны при комнатной температуре; после забора биоматериала - при комнатной температуре – в течение 6 часов, при температуре от 2° до 8°C – в течение 3 суток, при температуре минус 20°C – в течение 1 недели, при температуре минус 70°C – длительно. В случае последующего посева - транспортировочные пробирки с агаризованной средой хранят при комнатной температуре, после забора биоматериала пробы необходимо доставить в лабораторию в течение 48 часов.

**Метод:** Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий класса металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP, NDM и карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных (типы OXA-48 и OXA-162) будет проводиться методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени.

**Сроки и время выполнения:** исследования проводятся на Д-7, 0, +7, +14, +21, +28, +35, +100. ПЦР нативного материала осуществляется в день забора биоматериала, ПЦР культуры бактерий в зависимости от роста на питательной среде (не ранее 24 часов от забора биоматериала).

#### Микробиологическое (культуральное) исследование ректального мазка на карбапенем-резистентные микроорганизмы (скрининг), микроорганизмы продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (скрининг ESBL) и ванкомицин-резистентные энтерококки (скрининг VRE)

**Метод:** посев на хромогенные среды для обнаружения в течение суток грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, а также для выявления и предварительной идентификации ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков

**Сроки и время выполнения:** исследования проводятся на Д-7, 0, +7, +14, +21, +28, +35, +100. Результаты скрининга карбапенем-резистентности, ESBL и VRE доступны через 16-24 часа от момента посева.

**Микробиологическое исследование ректального мазка с определением чувствительности выделенных культур к антибиотикам**

**Метод:** посев на питательные среды с последующим выделением чистой культуры микроорганизма и оценкой чувствительности выделенных культур к антибиотикам, осуществляется диско-диффузионным методом. Интерпретация определения чувствительности к антимикробным препаратам проводится согласно Клиническим рекомендациям по Определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2015-02) и согласно стандартам EUCAST (v.10.0 от 01.01.2020) – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам).

**Сроки и время выполнения:** исследования проводятся на Д-7, 0, +7, +14, +21, +28, +35, +100. Результаты посева и определения чувствительности к антибиотикам доступны через 48-72 часа от момента посева.

**Наблюдение за пациентом**

Наблюдение и оценка инфекционного статуса в течение 100 дней с момента проведения алло-ТГСК, с оценкой маркеров воспаления (пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, ферритин); регистрация и оценка тяжести инфекционных эпизодов; влияние антибиотиков, подобранных согласно спектру резистентности на течение инфекционного процесса.

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

Годы набора пациентов для участия в КА 2021, 2022, 2023. Год окончания реализации апробации – 2023. Для выполнения алло-ТГСК предполагается госпитализация пациентов по каналу ВМП. Ожидаемая продолжительность участия одного пациента в КА 100 дней.

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

1. Инфекционные осложнения со времени предыдущего контрольного обследования
2. Данные ПЦР-детекции генов резистентности в материале, полученном методом ректального мазка
3. Данные посева на хромогенные среды
4. Данные микробиологического исследования ректального мазка с определением чувствительности выделенных культур к антибиотикам

5. Данные ПЦР-детекции генов резистентности в чистой бактериальной культуре (представителей порядка *Enterobacterales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий)

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

##### 13. Критерии включения пациентов:

- пациенты старше 18 лет
- реципиенты алло-ТГСК

##### 14. Критерии невключения пациентов:

- пациенты, имеющие инфекционные осложнения на момент поступления
- повторная трансплантация
- другие лица, указанные в пункте 30 раздела III «Порядок оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации» положения «Об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления пациентов для оказания такой медицинской помощи)»

##### 15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

1. Отзыв согласия на любом этапе КА
2. Отказ пациента от сдачи ректального мазка

По исключенным пациентам будут собраны данные в соответствии с параметрами апробации до момента исключения.

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

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

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации при проведении алло –ТГСК по каналу высокотехнологичной медицинской помощи

Форма: плановая.

Условия оказания: в стационаре, в дневном стационаре.

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

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения	Коэффициент частоты использования
1	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	8	1
2	Общий (клинический) анализ крови развернутый	8	1
3	Взятие крови из периферической вены	8	1
4	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
5	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	7	1

	повторный		
7	Исследование уровня ферритина в крови	8	1
8	Исследования уровня пресепсина в крови	8	1
9	Исследование уровня прокальцитонина в крови	8	1
10	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	8	1
11	Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам	24*	1
12	Выявление генов приобретенных карбапенемазбактерий класса металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM в мазке со слизистой оболочки прямой кишки методом ПЦР	8	1
13	Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий групп KPC и OXA-48-подобных (типы OXA-48 и OXA-162) в мазке со слизистой оболочки прямой кишки методом ПЦР	8	1
14	Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий класса металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала, методом ПЦР	24*	1
15	Выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий групп KPC и OXA-48-подобных в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала, методом ПЦР	24*	1
16	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на карбапенем резистентные микроорганизмы (скрининг)	8	1
17	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (скрининг ESBL)	8	1
18	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на ванкомицин-резистентные энтерококки (скрининг VRE)	8	1
*Кратность постановки данного исследования будет зависеть от количества выделенных колонизирующих Гр-отрицательных микроорганизмов (но не более трех из каждой пробы)			

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



наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: не применимо  
перечень используемых биологических материалов: агаризованная среда  
наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека: не применимо

## **VII. Оценка эффективности метода**

### **19. Перечень показателей эффективности**

- выявляемость приобретенных карбапенемаз - генов резистентности бактерий
- частота тяжелых инфекционных осложнений и летальность

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности:**

- нет

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

Параметры эффективности будут оцениваться в соответствии с запланированными сроками их оценки, описанными в таблице 1. На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных. Анализ статуса заболевания и других параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

## **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**

Характеристика группы пациентов будет выполнена с помощью средств описательной статистики. Для анализа эффективности в рамках апробации будет выполнено сравнение параметров выявляемости приобретенных карбапенемаз бактерий, а так же частоты тяжелых инфекционных осложнений путем регистрации случаев выявления и сравнения частоты в исследуемых группах с помощью точного теста Фишера и хи-квадрат теста с расчетом отношения шансов. Сравнение выживаемости и летальности будет проводиться с помощью построения кривых Каплана-Майера и лог-ранг теста. Значимость для всех тестов устанавливается на уровне 0.05. Событием для выживаемости и летальности будут смерть, а также смерть от инфекционных осложнений.

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

В протокол планируется включить 200 пациентов, в том числе в 2021 году - 80 пациентов, в 2022 – 80 пациентов, в 2023 – 40 пациентов.

В рамках клинической апробации у 200 пациентов, которым будет выполнена алло-ТГСК, планируется выявлять гены приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) методом ПЦР-детекции. Точная частота колонизации Гр-отрицательными микроорганизмами у пациентов реципиентов алло-ТГСК до

трансплантации не известна. На основании собственных наблюдений, и результатов взаимодействия с Европейской ассоциацией по трансплантации костного мозга частота колонизации у реципиентов алло-ТГСК до трансплантации составляет от 15 до 30%. Известно, что в ходе госпитализации в стационар доля пациентов с колонизацией возрастает. Поэтому основным ограничением по количеству пациентов для получения результатов сравнительного анализа со статистически достоверными различиями является первая точка (Д-7). При силе исследования, составляющей 80%, стандартной ошибке первого типа 0,05 и ожидаемом снижении кумулятивной частоты инфекционной осложнений в 1,8 раз необходимая выборка составляет 200 пациентов в каждой группе. С учетом ожидаемой 25% колонизации бактериями с генами резистентности в рамках клинической апробации планируется включить 50 пациентов из проспективной группы и 50 ретроспективной группы (сравнительной), что обеспечит минимально необходимое число пациентов для сравнительного исследования, составляющее 100 больных.

### IX. Объем финансовых затрат

#### 24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

№ п/п	Наименование услуги	Цена, руб.	Суммарное количество исследований 1 пациента	Стоимость исследований, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	Ферритин, исследование уровня в крови	510	8	4080	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
2.	Общий (клинический) анализ крови развернутый	560	8	4480	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
3.	Исследования уровня пресепсина в крови	5 600	8	44 800	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
4.	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	8	3360	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
5.	Исследование уровня прокальцитонина в	3740	8	29 920	Прейскурант ФГБОУ ВО

	крови				ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
6.	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	730	8	5840	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
7.	Выявление генов приобретенных карбапенемаз групп КРС и ОХА-48-подобных (типы ОХА-48 и ОХА-162)	2 900	33	95 700	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
8.	Выявление генов приобретенных карбапенемаз класса металло-β -лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM	2 500	33	82 500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
9.	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на карбапенемрезистентные микроорганизмы (скрининг)	1000	8	8000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
10.	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (скрининг ESBL)	1000	8	8000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
11.	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на ванкомицин-резистентные энтерококки (скрининг VRE)	650	8	5200	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
12.	Прием (осмотр, консультация) врача (к.м.н.) первичный	1 800	1	1 800	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России
13.	Прием (осмотр, консультация) врача (к.м.н.) повторный	1600	7	11 200	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России

**Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

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 протоколу клинической апробации	140,83
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	113,32
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
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)	58,39
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	42,25
<b>Итого:</b>	<b>312,54</b>

В протокол будет включено 200 пациентов:

2021 (80 пациентов) – 25 003,20 тыс.руб.

2022 (80 пациентов) – 25 003,20 тыс. руб.

2023 (40 пациентов) – 12 501,60 тыс. руб.

Общая стоимость протокола 62 508 тыс.рублей

Проректор по научной работе, академик РАН,

д.м.н. профессор Ю.С. Полушин



Ю.С. Полушин

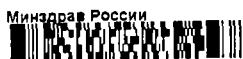
**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках  
клинической апробации**

Название метода: Клиническая апробация метода полимеразной цепной реакции детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) с целью внедрения в рутинный диагностический скрининг у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга в сравнении со стандартными микробиологическими исследованиями ректального мазка.

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Пол	
Дата рождения	
Вес	
Рост	
Лечебное учреждение	ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Дата визита	
Контрольное обследование	<input type="checkbox"/> Визит 1: Включение в апробацию, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 2: Д0, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 3: Д+7, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 4: Д+14, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 5: День +21, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 6: День +28, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 7: День +35, скрининг <input type="checkbox"/> Визит 8: День +100, скрининг
Диагноз	<input type="checkbox"/> Острый миелоидный лейкоз <input type="checkbox"/> Острый лимфобластный лейкоз <input type="checkbox"/> Миелодиспластический синдром <input type="checkbox"/> Апластическая анемия <input type="checkbox"/> Другие
Ответ на антибактериальную терапию	<input type="checkbox"/> Регистрация включения в апробацию <input type="checkbox"/> Отсутствие клинических признаков <input type="checkbox"/> Отсутствие микробиологических признаков <input type="checkbox"/> Отсутствие лабораторных признаков <input type="checkbox"/> Отсутствие признаков локализованной инфекции
Лабораторные показатели на день контрольного обследования (вписать)	Лейкоциты <span style="float: right;">x10<sup>9</sup>/л</span> Нейтрофилы <span style="float: right;">x10<sup>9</sup>/л</span> Лимфоциты <span style="float: right;">x10<sup>9</sup>/л</span> СРБ <span style="float: right;">мг/л</span> Ферритин <span style="float: right;">мкг/л</span> Пресепсин <span style="float: right;">пг/мл</span> Прокальцитонин <span style="float: right;">нг/мл</span>
Инфекционные осложнения со времени предыдущего визита	

(вписать)	
Инфекционный анамнез за последние 30 дней (вписать)	
Тяжелые инфекционные эпизоды за весь анамнез заболевания (вписать)	
Инфекционные осложнения со времени предыдущего визита (вписать)	
Клинически-подтвержденные инфекционные осложнения со времени предыдущего визита (вписать)	
Микробиологически-подтвержденные инфекционные осложнения со времени предыдущего визита (вписать)	
Исследование уровня прокальцитонина в крови	
Исследование уровня пресепсина в крови	
ПЦР ректального мазка	
Посев на хромогенные среды	
Микробиологическое исследование ректального мазка с определением чувствительности к антибиотикам	
ПЦР чистой культуры	
Статус пациента в апробации	<input type="checkbox"/> Продолжает участие в апробации <input type="checkbox"/> Финальный визит <input type="checkbox"/> Исключен преждевременно по причине (вписать) _____

В Департамент организации  
медицинской помощи и санаторно-  
курортного дела



№2-74034 от 07.04.2021

### СОГЛАСИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выражает согласие на опубликование протокола «Клиническая апробация метода полимеразной цепной реакции детекции генов приобретенных карбапенемаз бактерий в нативном материале (ректальный мазок) с целью внедрения в рутинный диагностический скрининг у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга в сравнении со стандартными микробиологическими исследованиями ректального мазка» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Проректор по научной работе, академик РАН,  
д.м.н. профессор Ю.С. Полушин



*[Handwritten signature]*  
Ю.С. Полушин

“26” февраля 2021г.