

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(495)631-15-15 nmrc@nmrc.ru |
| Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации | Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией (B20.0+B18.2) |
| Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации | 40 |

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 43 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 7 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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



И.А. Васильева

29 февраля 2024 г.

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

«Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов старше 18 лет обоего пола с тройной ко-инфекцией (B20.0+B18.2) для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности по сравнению со стандартным методом лечения»

название протокола клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией (B20.0+B18.2)»

название метода клинической апробации

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

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.

| Параметр | Значение/описание |
|---|--|
| Цель внедрения метода | Практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности |
| Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод | Пациенты с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких, ХГС: В20.0 + В18.2: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции + Хронический вирусный гепатит С |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода | Пациенты старше 18 лет, мужчины и женщины |
| Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения | <p>Суть предлагаемого метода состоит в том, что пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) и хроническим гепатитом С (ХГС) начинают одновременное лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> - МЛУ-ТБ в соответствии с КР «Туберкулез у взрослых», 2022 [1] - лечение ВИЧ-инфекции по схеме АРТ I линии долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин в соответствии с КР «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 [2] - лечение хронического гепатита С пангенотипной схемой софосбувир, даклатасвир. <p>Предлагаемый метод позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. По результатам ранее проведенного исследования прекращение бактериовыделения микобактерии туберкулеза наблюдалась у 82,8% пациентов при предлагаемом</p> |

| | |
|---|---|
| | методе, тогда как при стандартном методе терапии в аналогичные сроки прекращение бактериовыделения отмечалось только у 46,8% пациентов. А эффективность лечения ВИЧ-инфекции достигнута у 91,4% пациентов при предлагаемом методе и у 69,8% пациентов при методе сравнения [3]. |
| Форма оказания медицинской помощи с применением метода | Плановая |
| Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода | Специализированная медицинская помощь |
| Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода | Стационарная и амбулаторная помощь |
| Название метода, предложенного для сравнительного анализа | Одновременное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции без лечения хронического гепатита С у пациентов с тройной ко-инфекцией |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа | Пациенты старше 18 лет, мужчины и женщины |
| Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА) | <p>Суть метода сравнения состоит в том, что пациенты ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких и ХГС, получают лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> - МЛУ-ТБ в соответствии с КР «Туберкулез у взрослых», 2022 [1] - лечение ВИЧ-инфекции по схеме АРТ I линии долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин в соответствии с КР «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 [2] <p>Лечение хронического гепатита С прямыми противовирусными препаратами не проводится одновременно с лечением ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В случае развития гепатотоксических реакций назначается симптоматическая терапия.</p> <p>Стандартный метод лечения тройной ко-инфекции применяется у всех пациентов в данной когорте, как правило, в условиях противотуберкулезного стационара при оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия». Назначение антиретровирусной терапии (АРТ)</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>производится инфекционистами Центра СПИД в рамках оказания специализированной помощи по профилю «ВИЧ-инфекция»</p> <p>Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХГС проводится в условиях стационара.</p> <p>Пациенты получают специализированную медицинскую помощь за счет бюджетных средств: оказание медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, не входящей в базовую программу обязательного медицинского страхования (Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов»).</p> <p>Применение стандартного метода лечения приводит к развитию токсического гепатита в 32% случаев [1].</p> <p>Эффективность лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции при применении стандартного метода составляет 46,8% и 69,8% соответственно. Эффективность лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции при применении предлагаемого метода составляет 82,8% и 91,4% соответственно [1]. Лечение предлагаемым методом является более эффективным и безопасным по сравнению со стандартным.</p> |
|--|---|

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

| Параметр | Значение/описание | Номер источника информации в списке литературы |
|----------|-------------------|--|
|----------|-------------------|--|

| | | |
|--|--|---|
| | | (при необходимости) |
| Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод | <p>Распространенность ко-инфекции ВИЧ/ТБ в 2017 году составляла 20,3 на 100 тыс населения, в 2019 году – 19,7 на 100 тыс населения, в 2022 – 15,4 на тыс населения.</p> <p>При в учреждениях здравоохранения на конец 2023 число пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС составляло 30,4%.</p> | ФРВИЧ, отчет №105 от 29.12.23, ФГСН№№33,6 1 |
| Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод | <p>По данным отчетных статистических форм за 2017-2022 гг. заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ) в Российской Федерации составила в 2017 году – 8,4, в 2019 – 8,5 на 100 тыс. населения, а в 2022 снизилась до 6,6 на 100 тыс населения. Преобладающее число случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ приходится на группу пациентов с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией. В 2020 году 26,6% вновь выявленных имели выраженный иммунодефицит (CD4 <350 кл/мкл), в 2022 году – 29,6%, что приводит к росту смертности больных ВИЧ-инфекцией.</p> | ФГСН№№33,6 1 [4] |
| Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод | <p>В 2019 году смертность от туберкулеза в России при ко-инфекции ВИЧ/ТБ превысила смертность от</p> | ФГСН№№33,6 1. [5] |

| | | |
|---|--|--------------|
| | <p>туберкулеза в целом в 1,84 раза (ВИЧ/ТБ – 9,4 на 100 тыс. населения, в целом – составила 5,1 на 100 000 населения). В 2022 – в 2,23 раза (ВИЧ/ТБ – 6,9 на 100 тыс. населения, в целом – составила 3,1 на 100 000 населения).</p> <p>По данным исследований среди пациентов умерших от ко-инфекции ВИЧ/ТБ 84% имели ХГС.</p> | |
| <p>Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p> | <p>ВИЧ-инфекция и туберкулез являются преобладающей нозологией в структуре первичной инвалидности лиц молодого возраста. По результатам исследования, проведенного в Иркутской области в общем контингенте впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие ВИЧ-инфекции около 2/3 инвалидов имеют коинфекцию «ВИЧ-туберкулез»: 2018 г. – 69,3%, 2019 г. – 70,7%, в 2020 – 61,8%. Интенсивный показатель первичной инвалидности (ИППИ) вследствие коинфекции «ВИЧ-туберкулез» в 2018 – 2020 гг. в динамике составил 2,2 – 2,0 – 1,2 на 10 тыс. населения. Анализ структуры ВПИ вследствие коинфекции «ВИЧ-</p> | <p>[6,7]</p> |

| | | |
|--|---|---------------|
| | <p>туберкулез» по возрасту в 2018-2020 гг. свидетельствует о значительном преобладании лиц трудоспособного возраста (мужчины от 18 до 59 лет, женщины от 18 до 54 лет) над пенсионным (мужчины от 60 лет и старше, женщины от 55 лет и старше): 99,6 – 98,8 – 98,3% соответственно по годам.</p> | |
| <p>Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p> | <p>При ко-инфекции ВИЧ/ТБ эффективность лечения ниже, чем при туберкулезе без ВИЧ-инфекции. У впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2013–2014 гг., в когорте ВИЧ/ТБ эффективность лечения составила всего 56,0% при 84,2% у больных ТБ без ВИЧ-инфекции, при рецидивах туберкулеза – 47,4% и 68,4% соответственно [2].</p> <p>Одной из причин низкой эффективности лечения может быть высокая вероятность появления штаммов с устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам у больных с ВИЧ-инфекцией за счет более бурного роста МБТ, приводящим к быстрому</p> | <p>[8-10]</p> |

накоплению мутаций в разных генах. При лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя эффективность лечения в популяции в целом не превышает 55%. У пациентов с ВИЧ-инфекцией 34% для ранее не получавших АРТ, 55% для получающих эффективную АРТ.

Анализ частоты и характера мутаций МБТ у 194 больных туберкулезом с разным ВИЧ-статусом из пяти регионов Российской Федерации: Кемеровской области, Ленинградской области, Нижегородской области, Ставропольского края, Челябинской области, у которых была выделена ДНК МБТ при обследовании молекулярно-генетическим методом, показал, что штаммы МБТ, одновременно имеющие мутации, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, чаще выделяются у пациентов с сочетанием ВИЧ/ТБ. Множественная лекарственная устойчивость является серьезной

| | | |
|---|--|--|
| | проблемой на пути эффективного лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. | |
| Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание) | В соответствии со стандартным подходом при ко-инфекции ВИЧ/ТБ/ХГС проводят одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза, лечение ХГС проводят, как правило, после излечения туберкулеза в плановом порядке. | |
| Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации | Несмотря на широкий охват АРТ и появление новых препаратов для терапии туберкулеза лечение ко-инфекции ВИЧ/ТБ остается поликомпонентным и высокочастотным с высокой частотой МЛУ-ТБ и меньшей эффективностью лечения, чем у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.. | |
| Ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты) | В результате внедрения, предлагаемого к клинической апробации метода у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС в 1,8 раз чаще будет прекращаться бактериовыделение через 2 месяца противотуберкулезной терапии, в 1,3 раза чаще вирусная нагрузка будет снижаться до неопределяемого | |

| | | |
|--|---|--|
| | уровня через 6 месяцев антиретровирусной терапии. | |
|--|---|--|

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

| Параметр | Значение/описание | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|--|---|--|
| Название предлагаемого метода | Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией (В20.0+В18.2) | |
| Страна-разработчик метода | Белоруссия | |
| История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации | Подход к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ и ХГС предусматривает последовательное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции, и только потом в плановом порядке лечения ХГС и демонстрирует недостаточную эффективность из-за неблагоприятного течения заболевания, лечение которого отсрочено. Более перспективным признано единовременное проведение пациенту этиотропного лечения каждой из инфекций, однако данный подход | [3] |

| | | |
|--|--|--|
| | требует клинического обоснования на доказательной основе, что и было сделано по результатам проведения исследования, где пациенты с тройной ко-инфекцией ВИЧ/МЛУ-ТБ/ХГС одновременно получали этиотропную терапию всех трех заболеваний. | |
| Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику). | Белоруссия | |
| Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ | Повышение эффективности лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 1,8 и 1,3 раза соответственно, снижение риска токсического гепатита на фоне лечения туберкулеза, повышение экономической эффективности (снижение коэффициента CER) | |
| Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой | Нет | |

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

| Наименование прогнозируемого осложнения | Возможная степень тяжести и осложнения | Описание осложнения | Частота встречаемости осложнения | Сроки оценки осложнения | Метод контроля осложнения |
|---|--|---------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|---|
| <p>1.Тошнота, рвота</p> <p>(долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин,софосбувир, даклатасвир)</p> <p>(левофлоксацин, линезолид, этамбутол, деламанид)</p> | | <p>Жалобы на тошноту, рвоту, снижение аппетита</p> | <p>$\geq 1/100$ и $< 1/10$</p> <p>Без указания частоты</p> | <p>Не требуется</p> | <p>При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов. Прием препаратов на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости</p> |
| <p>2.Диарея</p> <p>(долутегравир, эмтрицитабин,софосбувир, даклатасвир)</p> <p>(линезолид, этамбутол, деламанид)</p> | | <p>Жалобы на неоформленный или жидкий стул три или более раз в день</p> | <p>$\geq 1/100$ и $< 1/10$</p> <p>Без указания частоты</p> | <p>Ежемесячно</p> | <p>Контроль частоты и характера стула. Внеплановый контроль электролитов при частой диарее, у ослабленных пациентов. Внеплановый контроль общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови</p> |
| <p>3.Повышение уровня трансаминаз</p> <p>(тенофовир, долутегравир, эмтрицитабин, бедаквилин, левофлоксацин)</p> | | <p>Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи</p> | <p>от $\geq 1/100$ до $< 1/10$</p> | <p>Первые два месяца 2 раза в неделю, затем ежемесячно</p> | <p>Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов. Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени. Гепатопротекторы при наличии факторов риска гепатита</p> |

| | | | | | |
|--|--|---|---|-------------------|--|
| <p>4.Удлинение интервала QT с нарушением ритма сердца</p> <p>(бедаквилин, левофлоксацин)</p> | | <p>Симптомы аритмии, слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний</p> | <p>Без указания частоты</p> | <p>Ежемесячно</p> | <p>Ежемесячный контроль ЭКГ. Контроль уровня кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTс, нарушениях реполяризации на ЭКГ. Избегать совместный прием с препаратами, удлиняющими интервал QTс на ЭКГ</p> |
| <p>5.Аллергические реакции</p> <p>(тенофовир, долутегравир, эмтрицитабин)</p> <p>(левофлоксацин, этамбутол, деламанид)</p> | | <p>Симптомы дерматита, эозинофилии, анафилактического шока.</p> | <p>$\geq 1/100$ и $< 1/10$</p> <p>Без указания частоты</p> | <p>Ежемесячно</p> | <p>Контроль уровня эозинофилов. Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже одного раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца.</p> |
| <p>6.Миелосупрессия</p> <p>(линезолид)</p> | | <p>Выявления слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки.</p> | <p>Без указания частоты</p> | <p>Ежемесячно</p> | <p>Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже одного раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе), а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца.</p> |
| <p>7.Артралгия, тендинит</p> <p>(левофлоксацин)</p> <p>(этамбутол)</p> | | <p>Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий</p> | <p>$\geq 1/1000$ и $< 1/100$</p> <p>Без указания частоты</p> | <p>Ежемесячно</p> | <p>Избегать совместный прием с преднизолоном. Внеплановый контроль уровня мочевой кислоты и креатинина крови при появлении клинических</p> |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|---|--|------------------------|--|
| | | | | | симптомов (артралгий, артрита) |
| 8.Полинейропатия | | Чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в конечностях | Без указания частоты | Ежемесячно | При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ, консультация невролога. Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов |
| (линезолид, этамбутол, левофлоксацин) | | | | | |
| 9.Оптическая нейропатия | | Изменения остроты зрения, изменения цветового восприятия, дефекты полей зрения. | Без указания частоты | Ежемесячно | Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза. Консультация офтальмолога |
| (этамбутол) | | | | | |
| 10. Головная боль, головокружение | | Боль в области головы, дезориентация в пространстве | $\geq 1/10$ $\geq 1/100$ и $< 1/10$ Без указания частоты | Не требуется | Клинический мониторинг. Консультация невролога |
| (бедаквилин, тенофовир, эмтрицитабин) | | | | | |
| (софосбусвир, даклатасвир) | | | | | |
| (левофлоксацин, деламанид) | | | | | |
| 11. Бессонница | | Расстройство сна, проблемы с засыпанием | $\geq 1/10$ $\geq 1/1000$, $< 1/100$ | Не требуется | Клинический мониторинг. Консультация невролога |
| (эмтрицитабин) | | | | | |
| (левофлоксацин) | | | | | |
| 12.Поражение почек | | Повышение креатинина, снижение СКФ | $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ | Еженедельно/ежемесячно | Лабораторный мониторинг: контроль уровня креатинина крови, СКФ |
| (тенфовир) | | | | | |
| 14.Фотосенсибилизация | | Гиперемия и зуд открытых | | Ежемесячно | Исключить длительное |

| | | | | | |
|-----------------|--|--------------------------------|------------------------------|--|--|
| (левофлоксацин) | | участков кожных покровов | $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ | | пребывание на солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50) |
|-----------------|--|--------------------------------|------------------------------|--|--|

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. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 16/2, 2022
(https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2)
2. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 79/1, 2020
(https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1)
3. Ветушко Д.А., Жаворонок С.В., Глинская Т.Н., Скрыгина Е.М. ВИЧ-инфекция, лекарственно-устойчивый туберкулез и вирусный гепатит С: подходы к лечению пациента при коинфекции. Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6. № 2. С. 146.
4. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. ЦНИИОИЗ, 2018, 78 с.
https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf
5. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Комарова Д.В., Малашенков Е.А., Власова Ю.В., Козлов А.А. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4. № 2. С. 120-123.
6. Шургая М.А. Нозологический спектр инвалидности пожилой категории населения в Российской Федерации и особенности реабилитационно-экспертной диагностики, реабилитации и абилитации. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2017; 20 (3): 136-143;
7. Карпова Л.В., Рыбалко М.В. Первичная инвалидность взрослого населения Иркутской области вследствие коинфекции «ВИЧ-туберкулез» В 2018-2020 гг. В сборнике: Инновационные принципы совершенствования системы медико-социальной экспертизы: современное состояние и перспективы развития. Сборник материалов научно-практической конференции. Москва, 2021. С. 101-104.
8. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Сеницын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 9. - С. 8-18. (Импакт-фактор 0,645)

9. Веселова Е.И., Панова А.Е., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г. Мутации микобактерии туберкулеза, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с разным ВИЧ-статусом. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(1):52-53. (Импакт-фактор 0,645)
10. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Отсутствуют

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией

Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность метода одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией по сравнению с утвержденным в Российской Федерации методом лечения пациентов с тройной ко-инфекцией
2. Сравнить переносимость метода одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией по сравнению с утвержденным в Российской Федерации методом лечения пациентов с тройной ко-инфекцией
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией по сравнению с утвержденным в Российской Федерации методом лечения пациентов с тройной ко-инфекцией

IV. Дизайн клинической апробации

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

По литературным данным в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ и ХГС с одновременным этиотропным течением всех трех заболеваний позволило добиться значимо большего числа случаев прекращения бактериовыделения через 2 месяца противотуберкулезной терапии: 46,8% до 82,8%, $\chi^2=11,3$; $p<0,001$, числа случаев с неопределяемой вирусной нагрузкой по окончании наблюдения через 6 месяцев антиретровирусной терапии: с 69,8% до 91,4% $\chi^2=5,8$; $p<0,05$. Случаев отмены терапии при предлагаемом методе из-за развития нежелательных явлений не отмечалось. Летальных случаев в период наблюдения не было [3].

В клинической апробации пациенты с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ подтвержденным молекулярно-генетическим и/или культуральным методом, ХГС (обнаружение РНК ВГС в крови) одновременно начинают этиотропную терапию МЛУ-ТБ, ВИЧ-инфекции и ХГС.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

| № | Основные параметры |
|---|--|
| 1 | Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 2 месяца противотуберкулезной терапии |
| 2 | Доля случаев, в которых достигнута неопределяемая вирусная нагрузка через 6 месяцев антиретровирусной терапии |
| 3 | Доля пациентов, у которых через 12 недель после окончания лечения ХГС отмечается устойчивый вирусологический ответ |
| | Дополнительные параметры |
| 4 | Доля случаев, в которых отмечалось развитие токсического гепатита |
| 5 | Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 6 месяцев противотуберкулезной терапии |

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

Клиническая апробация будет проводиться на стационарном этапе лечения взрослых пациентов обоего пола с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких и ХГС. Длительность клинической апробации (срок наблюдения одного пациента) – 6 месяцев (180 дней). Срок набора пациентов по протоколу – 3 года.

Пациентам будет проводиться

- лечение МЛУ-ТБ в соответствии с КР «Туберкулез у взрослых», 2022 [1]

- лечение ВИЧ-инфекции по схеме АРТ I линии долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин в соответствии с КР «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 [2]

- лечение хронического гепатита С пангенотипной схемой софосбувир, даклатасвир.

Контроль эффективности лечения туберкулеза на основании микробиологического исследования диагностического материала, динамики рентгенологической картины будет производиться через 2,4,6 месяцев наблюдения.

Контроль вирусологической и иммунологической эффективности лечения ВИЧ-инфекции на основании уровня РНК ВИЧ, уровня CD4 Т-лимфоцитов будет производиться 1 раз в 3 месяца в течение всего периода наблюдения в соответствии с клиническими рекомендациями.

Контроль эффективности лечения хронического гепатита С на основании РНК ВГС будет проводиться по окончании наблюдения.

На первом году планируется набор 13 пациентов, на втором году – 14 пациентов, на третьем году – 13 пациентов.

Суточные дозы лекарственных препаратов и график их приема соответствуют инструкции по применению.

Суточные дозы препаратов для лечения туберкулеза

| Код АТХ | Международное непатентованное наименование | Среднесуточная доза, г |
|---------|--|---|
| J04AB30 | Капреомицин | 1 |
| J01MA12 | Левифлоксацин | 1 |
| J04AD01 | Протионамид | 0,75 |
| J04AB01 | Циклосерин | 0,5-0,75 |
| J04AK03 | Теризидон | 1 |
| J04AK02 | Этамбутол | 1,2 |
| J04AK01 | Пиразинамид | 1,5 |
| J04AK06 | Деламанид | 0,2 |
| J01XX08 | Линезолид | 0,6 |
| J04AK05 | Бедаквилин | 0,4 первые 14 дней терапии, затем 0,2 в сутки/3 раза в неделю |

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

| Код АТХ | МНН | Суточная дозировка мг | Количество приемов в сутки |
|---------|--------------|-----------------------|----------------------------|
| J05AX12 | Долутегравир | 50 | 1 |
| J05AF09 | Эмтрицитабин | 200 | 1 |
| J05AF07 | Тенофовир | 300 | 1 |

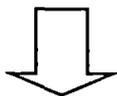
Суточные дозы противовирусных препаратов для лечения ХГС

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

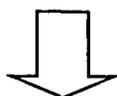
| | | | |
|---------|-------------|-----|---|
| J05AX15 | Софосбувир | 400 | 1 |
| J05AX14 | Даклатасвир | 60 | 1 |

Схема проведения клинической апробации

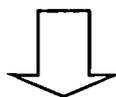
Пациенты с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких, ХГС



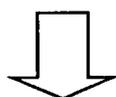
Отбор взрослых пациентов, удовлетворяющих критериям включения и не имеющих критериев невключения, получение согласия на участие



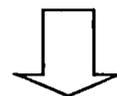
Пациенты, с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких, ХГС, получающие лечение предлагаемым методом с одновременным этиотропным лечением трёх заболеваний (2 месяца – стационарное лечение, 4 – амбулаторное наблюдение) (основная группа)



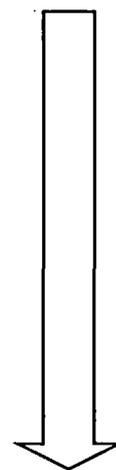
В процессе наблюдения за пациентами во время проведения клинической апробации исследование диагностического материала на МБТ, рентгенологический контроль, вирусная нагрузка ВИЧ, уровень CD4+ Т-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВГС, контроль иных лабораторных показателей, предусмотренных протоколом в соответствии с планом визитов



Статистическая обработка данных, оценка эффективности и безопасности, сравнение результатов в группах обследования.



Пациенты с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких, ХГС, получающие лечение по стандартному методу (ретроспективная когорта) (группа сравнения)



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Начало клинической апробации

Начало ведения пациента осуществляется в условиях стационара, имеющего лицензию на оказание медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия» и «Инфекционные болезни». В апробацию включаются ВИЧ-инфицированные пациенты с МЛУ-ТБ легких и ХГС. Стационарный этап лечения – 2 месяца. Наблюдения и обследования проводятся по графику (таблица).

Продолжение клинической апробации

Продолжение ведения пациента осуществляется в амбулаторных условиях в медицинской организации, имеющей лицензию на оказание медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия» и «Инфекционные болезни», по графику визитов (таблица) в течение 4 месяцев, обследования на каждом визите в соответствии с его номером.

Таблица. График визитов пациентов и частота проведения исследований

| | Стационарное лечение | 4 | 6 |
|---|----------------------|---|---|
| Консультация инфекциониста | | 1 | 1 |
| Консультация фтизиатра | | 1 | 1 |
| Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) | 1 | 1 | 1 |
| Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) | 1 | 1 | 1 |
| Компьютерная томография органов грудной полости | 1 | 1 | 1 |
| Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР) | 1 | 1 | 1 |
| Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов | 1 | 1 | 1 |
| Общий анализ крови | 1 | 1 | 1 |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Исследование уровня глюкозы в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня общего белка в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня общего билирубина в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови | 1 | 1 | 1 |
| Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови | 1 | 1 | 1 |
| Определение активности аланинаминотрансферазы в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня альбумина в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня мочевины в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня креатинина в крови | 1 | 1 | 1 |
| Исследование уровня холестерина в крови | 1 | 1 | 1 |
| Определение активности щелочной фосфатазы в крови | 1 | 1 | 1 |
| Общий анализ мочи | 1 | 1 | 1 |
| УЗИ брюшной полости | 1 | | 1 |
| Электрокардиограмма | 1 | 1 | 1 |
| Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование | | | 1 |

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

Набор пациентов на протокол клинической апробации будет осуществляться в течение 3 лет. Срок наблюдения 1 пациента составит 6 месяцев (180 дней), пациенты будут наблюдаться только в стационарных условиях. Общая продолжительность клинической апробации 3,5 года.

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 настоящем исследовании не предусмотрено никаких данных, которые будут вноситься непосредственно в ИРК, без отражения этой информации в первичной документации. Все данные, касающиеся настоящего исследования, вначале будут вноситься в первичную документацию, а затем регистрироваться в ИРК.

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

13. Критерии включения пациентов.

| Параметр | Критерий включения пациентов |
|---|--|
| Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10 | <i>Пациенты с ВИЧ-инфекцией, МЛУ-ТБ легких, ХГС:</i> |
| Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10 | <i>B20.0 + B18.2: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции + Хронический вирусный гепатит С</i> |
| Пол пациентов | <i>Обоего пола</i> |
| Возраст пациентов | <i>Пациенты старше 18 лет</i> |
| | <i>Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА</i> |

14. Критерии невключения пациентов.

| № | Критерий невключения пациентов |
|---|---|
| 1 | Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ . |
| 2 | Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² . |
| 3 | Лица, страдающих психическими расстройствами ³ . |
| 4 | Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста. |
| 5 | Пациенты с гиперчувствительностью к препаратам, применяемым в протоколе КА, в анамнезе |
| 6 | Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м ²) |
| 7 | Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью |

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

| | |
|---|--------------------------------|
| 8 | Пациенты с нарушением глотания |
| 9 | Пациенты с циррозом печени |

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

| № | Критерий исключения пациентов | Периодичность оценки критерия |
|---|---|-------------------------------------|
| 1 | Решение пациента или его законного представителя | По обращению пациента |
| 2 | Индивидуальная непереносимость основных компонентов применяемого метода | При выявлении нежелательных явлений |

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи __ Специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи _____ Плановая _____

(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи __ Стационарная и амбулаторная помощь _____

(амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

| Наименование услуги (справочно) | Код услуги | Усредненная частота предоставления | Усредненная кратность применения | Цель назначения |
|--|------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (Mycobacterium spp.) | A26.09.001 | 1 | 3 | Контроль конверсии материала |

| | | | | |
|---|--------------------|---|---|--|
| Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) | A26.09.002.00 2 | 1 | 3 | Контроль конверсии материала |
| Компьютерная томография органов грудной полости | A06.09.005 | 1 | 3 | Рентген-контроль изменений |
| Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР) | A26.05.021.00 1 | 1 | 3 | Мониторинг течения ВИЧ-инфекции |
| Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов | B03.002.001 | 1 | 3 | Мониторинг течения ВИЧ-инфекции |
| Общий анализ крови | B03.016.003 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня глюкозы в крови | A09.05.023 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня общего белка в крови | A09.05.010 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня общего билирубина в крови | A09.05.021 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |

| | | | | |
|--|-------------|-----|---|--|
| Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови | A09.05.022 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови | A09.05.041 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Определение активности аланинаминотрансферазы в крови | A09.05.042 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня альбумина в крови | A09.05.011 | 0,7 | 2 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня мочевины в крови | A09.05.014 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня креатинина в крови | A09.05.020 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Исследование уровня холестерина в крови | A09.05.026 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Определение активности щелочной фосфатазы в крови | A09.05.046 | 0,7 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Общий анализ мочи | B03.016.006 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |

| | | | | |
|--|--------------------|---|-----|--|
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) | A04.16.001 | 1 | 1,5 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Регистрация электрокардиограммы | A05.10.006 | 1 | 3 | Мониторинг течения заболеваний и переносимост и препаратов |
| Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование | A26.05.019.00 2 | 1 | 1 | Мониторинг течения ХГС |
| Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста повторный | B01.014.002 | 1 | 2 | Ведение пациента в рамках протокола клинической апробации |
| Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный | B01.055.002 | 1 | 2 | Ведение пациента в рамках протокола клинической апробации |

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

| № | Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование (для ЛП вне показаний указать номер источника п.8 Протокола КА) | Дозировка (при необходимости) | Способ введения | Средняя разовая доза | Частота приема в день | Продолжительность приема | Средняя курсовая доза | Единицы измерения дозы | Обоснование назначения |
|-----|---|-------------------------------|-----------------|--|------------------------------------|--------------------------|--|------------------------|------------------------|
| 1.1 | Долутегравир | 50мг | Per os | 50мг | 1 | 180 дней | 9000 | мг | Лечение ВИЧ-инфекции |
| 1.2 | Тенофовир | 300мг | Per os | 300мг | 1 | 180 дней | 54000 | мг | Лечение ВИЧ-инфекции |
| 1.3 | Эмтрицитабин | 200мг | Per os | 200мг | 1 | 180 дней | 36000 | мг | Лечение ВИЧ-инфекции |
| 1.4 | Левифлоксацин | | Per os, в/в | 500 мг | 2 | 60 дней* | 60000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 1.5 | Бедаквилин | | Per os | 400 мг первые 14 дней терапии, затем 200 в сутки/3 раза в неделю | | 60 дней* | 9,8 (0,4 г*14 дней=5,6 г; 200*3*7 нед=4,2 г) | г | Лечение туберкулеза |
| 1.6 | Этамбутол | | Per os | 1200 мг | 1 | 60 дней* | 72000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 1.7 | Линезолид | | Per os | 600мг | 1 | 60 дней* | 36000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 1.8 | Деламанид | | Per os | 100 мг | 2 | 60 дней* | 12000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 1.9 | Пиразинамид | | Per os | 1500 мг | 1 | 60 дней* | 90 | г | Лечение туберкулеза |
| 2.0 | Циклосерин | | Per os | 250 мг | 2 в течение первых 3 дней, далее 3 | 60 дней* | 44250 | мг | Лечение туберкулеза |
| 2.1 | Теризидон | | Per os | 250 мг | 4 | 60 дней* | 60000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 2.2 | Протионамид | | Per os | 750 мг | 1 | 60 дней* | 45000 | мг | Лечение туберкулеза |
| 2.3 | Капреомицин | | в/в | 1000 мг | 1 | 60 дней* | 60 | г | Лечение туберкулеза |

| | | | | | | | | | |
|-----|--------------------------|-------|--------|-----------|---|--------|-------|--------|--------------------------------------|
| 2.4 | Софосбувир | 400мг | Per os | 400 мг | 1 | 84 дня | 33600 | мг | Лечение гепатита С |
| 2.5 | Даклатасвир | 60 мг | Per os | 60 мг | 1 | 84 дня | 5040 | мг | Лечение гепатита С |
| 2.6 | Смектит диоктаэдрический | | Per os | 3 г | 3 | 5 дней | 45 | г | Купирование диареи |
| 2.7 | Домперидон | | Per os | 10 мг | 3 | 5 дней | 150 | мг | Купирование тошнот, рвоты |
| 2.8 | Диклофенак | | Per os | 25 мг | 3 | 5 дней | 375 | мг | Купирование артралгии, головной боли |
| 2.9 | Преднизолон | | в/в | 120 мг | 1 | 7 дней | 840 | мг | Купирование аллергической реакции |
| 3.0 | Лоратадин | | Per os | 10 мг | 1 | 7 дней | 70 | мг | Купирование аллергической реакции |
| 3.1 | Филграстим | | п/к | 30 млн ЕД | 1 | 3 дня | 90 | Млн ЕД | Купирование миелосупрессии |

* продолжительность применения противотуберкулезных препаратов указана с учетом пребывания пациентов на стационарном лечении

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

| Наименование первичного критерия эффективности |
|---|
| 1. Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 2 месяцев противотуберкулезной терапии |
| 2. Доля случаев, в которых достигнута неопределяемая вирусная нагрузка через 6 месяцев антиретровирусной терапии |
| 3. Доля пациентов, у которых через 12 недель после окончания лечения ХГС отмечается устойчивый вирусологический ответ |

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

| № | Наименование вторичного критерия эффективности |
|---|--|
| 1 | Доля случаев, в которых отмечалось развитие токсического гепатита |
| 2 | Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 6 месяцев противотуберкулезной терапии |

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

| № | Показатель эффективности | Методы оценки | Сроки оценки |
|----|--|---|---|
| 1. | Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 2 месяцев противотуберкулезной терапии | Микробиологическое исследование биологического материала | Через 2 месяца противотуберкулезной терапии |
| 2. | Доля случаев, в которых достигнута неопределяемая вирусная нагрузка через 6 месяцев антиретровирусной терапии | Исследование крови на РНК ВИЧ количественно | Через 6 месяцев антиретровирусной терапии |
| 3. | Доля пациентов, у которых через 12 недель после окончания лечения ХГС отмечается устойчивый вирусологический ответ | Исследование крови на РНК ВГС количественно | Через 3 месяца после окончания лечения ХГС |
| 4 | Доля случаев, в которых отмечалось развитие токсического гепатита | Исследование уровня трансаминаз, билирубина и его фракций | По окончании наблюдения через 6 месяцев (подсчет всех случаев в течение наблюдения) |
| 5 | Доля случаев, в которых произошла конверсия мокроты через 6 месяцев противотуберкулезной терапии | Микробиологическое исследование биологического материала | Через 6 месяцев противотуберкулезной терапии |

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.

Информация из ИРК будет внесена в специально разработанную в Microsoft Excel базу данных. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью программ Microsoft Excel, SPSS, MedCalc. Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Определение факторов, влияющих на результат, будет проведено с помощью вычисления отношения шансов. Достоверными будут различия при $p < 0,05$.

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.

Расчет объема выборки произведен с использованием онлайн-калькулятора

<https://sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>

ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе 0,47

ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе 0,83

уровень достоверности 5%

мощность исследования 95%

По результатам расчета для проведения протокола клинической апробации необходима выборка в 40 пациентов.

Число пациентов в группе клинической апробации (основной группе) – 40 человек, в группе сравнения – 40 человек.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

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

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

Обследование пациента

| Наименование услуги (справочно) | Код услуги | Усредненная частота предоставления | Усредненная кратность применения | Цена | Стоимость | Источник | Окончательная цена (минус 20% рентабельности) |
|--|------------|------------------------------------|----------------------------------|------|-----------|--|---|
| Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) | A26.09.001 | 1 | 3 | 550 | 1650 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 1320 |

| | | | | | | | |
|---|----------------|---|---|------|-------|--|-------|
| Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) | A26.09.002.002 | 1 | 3 | 3000 | 9000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 7200 |
| Компьютерная томография органов грудной полости | A06.09.005 | 1 | 3 | 5000 | 15000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 12000 |
| Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР) | A26.05.021.001 | 1 | 3 | 8000 | 24000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 19200 |
| Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов | B03.002.001 | 1 | 3 | 1400 | 4200 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 3360 |

| | | | | | | | |
|--|-------------|---|---|------|------|--|------|
| Общий анализ крови | B03.016.003 | 1 | 3 | 1000 | 3000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2400 |
| Исследование уровня глюкозы в крови | A09.05.023 | 1 | 3 | 325 | 975 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 780 |
| Исследование уровня общего белка в крови | A09.05.010 | 1 | 3 | 350 | 1050 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 840 |
| Исследование уровня общего билирубина в крови | A09.05.021 | 1 | 3 | 350 | 1050 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 840 |
| Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови | A09.05.022 | 1 | 3 | 350 | 1050 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 840 |

| | | | | | | | |
|--|------------|-----|---|-----|------|--|-------|
| Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови | A09.05.041 | 1 | 3 | 325 | 975 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 780 |
| Определение активности аланинаминотрансферазы в крови | A09.05.042 | 1 | 3 | 325 | 975 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 780 |
| Исследование уровня альбумина в крови | A09.05.011 | 0,7 | 2 | 370 | 518 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 414,4 |
| Исследование уровня мочевины в крови | A09.05.014 | 1 | 3 | 350 | 1050 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 840 |
| Исследование уровня креатинина в крови | A09.05.020 | 1 | 3 | 450 | 1350 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 1080 |

| | | | | | | | |
|---|-------------|-----|-----|------|------|--|------|
| Исследование уровня холестерина в крови | A09.05.026 | 1 | 3 | 350 | 1050 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 840 |
| Определение активности щелочной фосфатазы в крови | A09.05.046 | 0,7 | 3 | 350 | 735 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 588 |
| Общий (клинический) анализ мочи | B03.016.006 | 1 | 3 | 600 | 3000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2400 |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) | A04.16.001 | 1 | 1,5 | 2250 | 3375 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2700 |
| Регистрация электрокардиограммы | A05.10.006 | 1 | 3 | 1000 | 3000 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2400 |

| | | | | | | | |
|--|----------------|---|---|------|------|--|----------------|
| Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование | A26.05.019.002 | 1 | 1 | 2500 | 2500 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2000 |
| Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста повторный | B01.014.002 | 1 | 2 | 1100 | 2200 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 1760 |
| Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный | B01.055.002 | 1 | 2 | 1800 | 3600 | Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ | 2880 |
| | | | | | | | 68242,4 |

Терапия туберкулеза

| Международное непатентованное наименование | Коэффициент включения в схему | Среднесуточная доза,г | Количество доз | Потребность на 2 месяца, грамм | Цена, за грамм, рублей | Сумма на 2 месяца, рублей |
|--|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Капреомицин | 0,1 | 1 | 60 | 60 | 361,2 | 2167,2 |
| Левифлоксацин | 1 | 1 | 60 | 60 | 12,2 | 732 |
| Протионамид | 0,1 | 0,75 | 60 | 45 | 10,8 | 48,6 |
| Циклосерин | 0,5 | 0,5-0,75 | 60 | 44,25 | 79,4 | 1756,725 |
| Теризидон | 0,5 | 1 | 60 | 60 | 139,8 | 4194 |
| Этамбутол | 0,1 | 1,2 | 60 | 72 | 4,96 | 35,712 |
| Пиразинамид | 0,5 | 1,5 | 60 | 90 | 4,35 | 195,75 |
| Деламанид | 0,2 | 0,2 | 60 | 12 | 2893,3 | 6943,92 |
| Линезолид | 1 | 0,6 | 60 | 36 | 1520 | 54720 |
| Бедаквилин | 1 | 400 мг первые 14 дней терапии, затем 200 в сутки/3 раза в неделю | - | 9,8 | 5745,6 | 56306,88 |
| | | | | | | 127100,8 |

Терапия ВИЧ-инфекции

| Количество приемов в сутки | Код АТХ | МНН | Суточная дозировка мг | Число упаковок на месяц лечения | Число месяцев в лечении | Цена 1 упаковки | Стоимость |
|----------------------------|---------|--------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------|
| 1 | J05AX12 | Долутегравир | 50 | 1 | 6 | 6144,6 | 36867,6 |

| | | | | | | | |
|---|---------|--------------|-----|---|---|--------|---------|
| 1 | J05AF09 | Эмтрицитабин | 200 | 1 | 6 | 982,4 | 5894,4 |
| 1 | J05AF07 | Тенофовир | 300 | 1 | 6 | 3281,4 | 19688,4 |
| | | | | | | | 62450,4 |

Терапия гепатита С

| Количество приемов в сутки | Код АТХ | МНН | Суточная дозировка мг | Число упаковок на месяц лечения | Число месяцев лечения | Цена 1 упаковки | Стоимость |
|----------------------------|---------|-------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------|
| 1 | J05AX15 | Софосбувир | 400 | 1 | 3 | 43007 | 129021 |
| 1 | J05AX14 | Даклатасвир | 60 | 1 | 6 | 44000 | 132000 |
| | | | | | | | 261021 |

Иные расходы на пациента

| № | Наименование | Стоимость 1 единицы | Количество | Затраты на иное, руб. |
|---|------------------------------------|---------------------|------------|-----------------------|
| 1 | Затраты на питание | 500 руб | 60 к/д | 30 000 |
| 2 | Затраты на общехозяйственные нужды | 750 руб | 60 к/д | 45000 |
| | | | | 75 000 |

Терапия осложнений

| Международное непатентованное наименование | Усредненная частота предоставления | Суточная дозировка | Длительность курса лечения, дни | Количество доз на курс | Цена 1 дозы, рублей | Стоимость, рублей |
|--|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| Смектит диоктаэдрический | 0,2 | 9 г | 5 | 15 | 7,8 | 23,4 |

| | | | | | | |
|-------------|-----|-----------|---|----|--------|---------------|
| Домперидон | 0,2 | 30 мг | 5 | 15 | 9,3 | 27,9 |
| Диклофенак | 0,2 | 75 мг | 5 | 15 | 1,4 | 4,2 |
| Преднизолон | 0,1 | 120 мг | 7 | 28 | 17,1 | 47,88 |
| Лоратадин | 0,2 | 10 мг | 7 | 7 | 7,1 | 9,94 |
| Филграстим | 0,1 | 30 млн ЕД | 3 | 3 | 2317,2 | 695,16 |
| | | | | | | 808,48 |

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 каждому протоколу клинической апробации | 60,8 |
| 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 каждому протоколу клинической апробации | 519,6 |
| 3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации | 30,0 |
| 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) | 45,0 |
| 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 | 8,0 |
| Итого: | 655,4 |

| Год реализации Протокола КА | Количество пациентов | Сумма (тыс. руб.) |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|
| 2025 | 13 | 8 520,2 |
| 2026 | 14 | 9 175,6 |
| 2027 | 13 | 8 520,2 |
| Итого: | 40 | 26 216,0 |

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,



И.А. Васильева

И.А. Васильева

29 февраля 2024 г.

Индивидуальная регистрационная карта

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

«Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией (B20.0+B18.2)»

Номер и название федерального исследовательского центра:

Индивидуальная регистрационная карта: начало стационарного лечения, окончание стационарного лечения, 4, 6 месяцев наблюдения

Код пациента _____

Дата подписания формы информированного согласия _____

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

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Группа: основная

Информация о пациенте.

Дата рождения пациента:

Пол: М Ж

Рост пациента: см Вес пациента: кг ИМТ кг/м²

Основной диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания

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

Если отягощен, уточните:

Вредные привычки: Курение: 1 - Нет 2 - Да

Злоупотребление алкоголем: 1 – Нет 2 - Да

Употребление наркотических средств: 1 - Нет 2 - Да

Сопутствующая терапия: принимаются ли постоянно какие-либо лекарственные средства

1- Нет 2 - Да

Если «да», то какие:

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

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

Оценка степени выраженности интоксикационного синдрома

| По каждому пункту, пожалуйста, выберите наиболее подходящий балл | ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
| ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНТОКСИКАЦИОННЫХ СИМПТОМОВ | | | | |
| Повышение температуры тела | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Слабость | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Потливость | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Снижение аппетита | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Потеря массы тела | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЖАЛОБ | | | | |
| Кашель | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Отделение мокроты | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Кровохаркание | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Одышка | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Боли в груди | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Инструментальное обследование:

КТ ОГК дата, результат

УЗИ ОБП (дата, результат)

ЭКГ дата, результат

Лабораторные методы исследования:

Уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ)

дата _____

показатель _____

Количество CD4 Т-лимфоцитов

дата _____

показатель _____

Уровень РНК ВГС (по окончании наблюдения)

дата _____

показатель _____

Клинический анализ крови

дата _____

| Показатель | Результат исследования | Оценка* |
|------------------------------|------------------------|---------|
| Общее количество лейкоцитов | | |
| Количество лимфоцитов | | |
| Количество моноцитов | | |
| Общее количество эритроцитов | | |
| Концентрация гемоглобина | | |
| Гематокрит | | |
| Общее количество тромбоцитов | | |
| СОЭ | | |

Биохимический анализ крови:

дата _____

| Показатель | Результаты исследования | Оценка* |
|--------------------|-------------------------|---------|
| АСТ | | |
| АЛТ | | |
| Общий билирубин | | |
| Прямой билирубин | | |
| Непрямой билирубин | | |
| Глюкоза | | |

| | | |
|--------------------|--|--|
| Креатинин | | |
| Мочевина | | |
| Общий белок | | |
| Альбумин | | |
| Холестерин | | |
| Щелочная фосфатаза | | |

Общий анализ мочи:

Дата

| Цвет | Прозрачность | Плотность | Белок | Эпителий | Лейкоциты | Эритроциты |
|------|--------------|-----------|-------|----------|-----------|------------|
| | | | | | | |

Анализ на МБТ:

| Дата | Номер | Материал | Микроскопия | Посев |
|------|-------|----------|-------------|-------|
| | | Мокрота | | |

Оценка*

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте

ячейку «Оценка». В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

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

Неблагоприятные побочные реакции

Отмечались ли у пациента какие-либо неблагоприятные побочные реакции

1 - нет 2 - да

Если «Да», опишите

1. Описание НР : _____

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

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НР

6 – дерматологические НР

7 – эндокринные НР

8 – неврологические НР

9 – НР со стороны органа зрения

10 – НР со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НР со стороны системы крови

12 – НР со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НР: _____

3. Дата регистрации НР: _____

4. Дата окончания НР: _____

**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 «Метод одновременного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с тройной ко-инфекцией (B20.0+B18.2)» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

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



И.А. Васильева



29 февраля 2024 г.