

Конфиденциально

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор Научно-исследовательский Институт Вирусологии
Республиканского специализированного научно- практического
медицинского центра эпидемиологии микробиологии инфекционных и
паразитарных заболеваний Р.Уз.

Академик Мусабаев Э.И.



Протокол клинического исследования

“ Новые инновационные технологии в диагностике и лечении SARS-CoV-2 как возможного фактора риска развития рака прямой кишки”.

Организации, проводимые клиническое исследование

Научно-исследовательский Институт Вирусологии Республиканского специализированного научно- практического медицинского центра эпидемиологии микробиологии инфекционных и паразитарных заболеваний Р.Уз.

Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии Р.Уз.

Место, где будет проводится исследование

Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии Р.Уз., отделение колопроктологии

Ташкентский городской филиал «РСНПМЦОиР» РУз. Узбекистан, отделение колопроктологии

Руководители учреждений

1. Академик, д.м.н., профессор Мусабаев Эркин Исакович

2. Д.м.н, профессор Тилляшайхов Мирзагалиб Нигманович

Главный исследователь— Джумаева Найля Эркиновна, к.м.н., эксперт по медикаментозному тестированию (32 года стаж), сотрудник НИИ Вирусологии

Исследователь – Исламов Хуршид Джамшидович – научный руководитель отделения колопроктологии РСНПМЦОиР

Исследователь-руководитель отделения колопроктологии Ташкентского Городского Онкологического Диспансера

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заказчик исследования:	Научно-исследовательский Институт Вирусологии Республиканского специализированного научно- практического медицинского центра эпидемиологии микробиологии инфекционных и паразитарных заболеваний Р.Уз.
Адрес, телефон	Ташкент, ул. Янги-Шахар 7А, 100194 Тел 71 231-18-52
Клиническая база:	Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии Р.Уз. Отделение колопроктологии Ташкентский Городской Онкологический Диспансер
Предлагаемое воздействие	Медикаментозное тестирование с последующим использованием устройства для дистанционного переноса информации о препарате в организм больного. Больные с раком прямой кишки 2-3 стадии процесса
Группа сравнения	Больные раком прямой кишки 2-3 стадии процесса, не подвергавшиеся данному воздействию
Вид испытания:	ограниченное сравнительное
Дизайн испытания:	Контролируемое открытое рандомизированное
Цель исследования:	Изучить возможности медикаментозного тестирования в диагностике SARS-CoV 2 у больных с раком прямой кишки, а также возможности устройства для переноса информации с препарат в организм больного, используемого для элиминации выявленных возбудителей
Изучаемые параметры:	- МРТ органов малого таза -Колоноскопия с гистологической верификацией -улучшение общего состояния больного
Пациенты:	• больные обоего пола в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом: Рак прямой кишки 2-3 стадии процесса
Методы обследования:	Объективный осмотр Медикаментозное тестирование с участием эксперта по данной технологии и использованием препаратов Рибавирин и Нистатин с целью выявления наличия вируса SARS-CoV 2 и грибов рода Candida spp в изучаемых тканях организма. МРТ органов малого таза Колоноскопия с гистологической верификацией
Количество пациентов:	Не менее 60 (30 больных в основной группе и 30 больных в контрольной группе)
График исследования:	продолжительность исследования для каждого пациента – 7 дней.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Актуальность исследования.
2. Цель исследования.
3. Вид (дизайн) исследования.
4. Отбор больных.
5. Методы исследования
6. Общий график исследования.
7. Обследование.
8. Побочные явления.
9. Статистика.
10. Оценка полученных результатов
11. Публикации
12. Хранение документации

1. Актуальность исследования.

Инфекционные агенты приводят почти к 22% случаев смерти от рака в развивающемся мире и к 6% - в промышленно-развитых странах. Вирусный гепатит В и С приводит к развитию рака печени; вирус папилломы человека - к развитию рака шейки матки; бактерия *Helicobacter pylori* повышает риск развития рака желудка. Профилактические меры включают вакцинацию и профилактику инфекционных (вирусных) заболеваний.

Была выдвинута гипотеза, что подобно многим онкогенным вирусам SARS-CoV-2 использует различные стратегии, чтобы вызывать рак в разных органах. Они включают в себя использование ренин-ангиотензиновой системы, изменение путей подавления опухоли с помощью его неструктурных белков и запуск воспалительных каскадов путем усиления продукции цитокинов в форме «цитокинового шторма», прокладывая путь для появления раковых стволовых клеток в целевых органах и др. Поскольку заражение SARS-CoV-2 происходит в нескольких органах либо прямо, либо косвенно, ожидается, что раковые стволовые клетки могут развиваться во многих органах. Последние исследования показали, что SARS-CoV-2 может ускорять прогрессирование опухоли, изменяя метаболические пути опухолевых клеток. Предполагается, что стимулирование переключения метаболизма в опухолевых клетках для инициирования метаболических режимов с более высокой эффективностью производительности, таких как гликолиз, ведет к облегченной массивной репликации SARS-CoV-2.

Традиционно терапия опухолевых процессов включает в себя: химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое лечение, таргетную терапию, иммунотерапию, которую также называют биологической терапией, гормональную терапию, трансплантацию стволовых клеток и фотодинамическую терапию. Однако на сегодняшний день не было сделано попыток уничтожить вирус как фактор риска у больных с уже развившейся онкологической патологией.

Первые результаты полученные Джумаевой НЭ по диагностике онкозаболеваний с использованием предлагаемых технологий показали, что у больных в различной онкопатологией в тканях организма присутствует вирус SARS-CoV-2, а в органах со сформированной онкопатологией в очагах рака также наблюдается рост грибов рода *Candida spp.* что может служить маркером формирующегося в очаге поражения местного клеточного иммунодефицита.

На сегодняшний день не разработаны метода детекции SARS-CoV-2 в тканях человека, равно как и отсутствуют методы терапии больных с так называемым Лонг КОВИД синдромом, являющийся последствием перенесенной SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии, а также имеющий место у больных с перенесенной легкой формой SARS-CoV-2 инфекции. Джумаевой НЭ опубликованы данные по диагностике Лонг КОВИД синдрома, базирующиеся на методе неинвазивной экспресс диагностики медикаментозного тестирования. Помимо этого, исполнителем данного протокола разработан метод неинвазивной терапии больных при различных инфекциях, базирующиеся на использовании лазерного излучения крайне низкой мощности являющийся источником света для “устройства для дистанционного переноса информации с препарата в организм больного”. Метод запатентован.

2. Цель и задачи исследования

Изучение возможностей неинвазивного метода медикаментозного тестирования в диагностике SARS-CoV-2 и грибковой инфекции в группе больных с раком прямой кишки 2-3 стадии процесса, а также эффективности терапии с использованием “устройства для дистанционного переноса информации с препарата в организм больного” в терапии указанных инфекций.

2.1. Для достижения поставленной задачи были определены следующие задачи

1. Оценить эффективность медикаментозного тестирования в диагностике грибковой инфекции у больных раком прямой кишки 2-3 стадии процесса в сравнении с традиционными методами диагностики (на патоморфологическом материале).

2. Оценить эффективность терапии в использование “устройства для дистанционного переноса информации с препарата в организм больного” с препаратами Рибавирин и Нистатин у больных с раком прямой кишки путем проведения традиционных методов диагностики до и после лечения (колоноскопия, МРТ органов малого таза).

3. Провести оценку эффективности проведенной последующей химиотерапии у больных в основной группе в сравнении с контрольной группой больных.

Рациональность проведения исследования:

Впервые в процессе реализации данного научного исследования будут продемонстрированы возможности метода “медикаментозного тестирования” как метода персонализированной неинвазивной экспресс-диагностики SARS-CoV-2 у больных с колоректальным раком. Будут продемонстрированы возможности применения “устройства для дистанционного переноса свойств лекарственного препарата в организм больного” где источником света служат терапевтический красный лазер малой мощности в терапии больных с раком прямой кишки II-III стадии процесса направленную на элиминацию SARS-CoV-2 и грибов рода *Candida spp.* в тканях организма больного.

3. Вид (дизайн исследования)

Открытое контролируемое рандомизированное с одной контрольной группой

4. Отбор больных

Больные отделений колопроктологии в Республиканском Специализированном Научно-практическом Медицинском Центре Онкологии и Радиологии Р.Уз. и Ташкентского Городского Онкологического Диспансера.

4.1. Изучаемые параметры: Динамика клинических проявлений заболевания;

Динамика изменений показателей аппарата электропунктурной диагностики в процессе медикаментозного тестирования с использованием маркеров заболевания

Динамика лабораторных показателей (колоноскопия с гистологией, МРТ органов малого таза)

4.2. Критерии включения в исследование: больные, находящиеся на стационарном и/или амбулаторном лечении, обоего пола, возрасте старше 18 лет,

- подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом: рак прямой кишки II-III стадии заболевания до начала химиотерапии или лучевой терапии

4.3. Критерии не включения в исследование Наличие других форм рака

Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;

Отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании

4.4. Критерии исключения

Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола;

Необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования;

Возникновение нежелательного явления;

Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине;

Случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит ему вред;

Ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациент.

4.5. Рандомизация

Для распределения испытуемых по группам используется метод простой рандомизации. Исходная таблица распределения пациентов по группам будет сформирована на основе случайных чисел, полученных при помощи функции генерации случайных чисел MS Excel и находится у исполнителя. Само распределение по группам следует проводить на основании запечатанных конвертов. После включения пациента в исследование и присвоения ему порядкового номера, раскрывается соответствующий этому номеру конверт и указывается группа включения.

5. Методы обследования:

Объективный осмотр

Эпидемиологический анамнез по Сан-Пин № 0342-17 от 10.01.2017. Имел ли контакт с инфекционными больными (Ковид-19 по месту жительства или прописки работы на протяжении максимального срока инкубации)-подчеркнуть и указать сроки контакта.

Регистрация субъективных жалоб пациента.

Медикаментозное тестирование с участием эксперта по данной технологии и с использованием маркеров SARS-CoV 2 и грибов рода *Candida* spp. с целью выявления наличия вируса SARS-CoV 2 и грибов рода *Candida* spp в изучаемых тканях организма.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

HIV Ag/Ab

HBS Ag

Anti HCV Ab

ЭКГ

MPT органов малого таза

Колоноскопия с гистологической верификацией

МСКТ органов: грудной клетки, брюшной полости и малого таза

Количество больных: 30 больных с раком прямой кишки II-III стадии процесса в основной группе, не получавшие базовую противоопухолевую терапию до начала данного исследования

30 больных в контрольной группе (пациенты с раком прямой кишки II-III стадии процесса, не подвергнутые данной процедуре с планируемой химиотерапией и другими методами лечения)

5.1. Методика проведения исследования с использованием медикаментозного тестирования и устройства для переноса информации с препарата в организм человека

Медикаментозное тестирование как метод тестирования инфекционных агентов впервые предлагается применить с целью диагностики SARS-CoV 2 у больных с раком прямой кишки.

Медикаментозное тестирование планируется проводить с использованием аппарата электропунктурной диагностики "Акупорт М1+ (Kindling, Germany, 2016) позволяющего определять электрокожное сопротивление в точках акупунктуры расположенных на поверхности тела человека. На дисплее аппарата отражаются показатели проводимых измерений, при этом любые отклонения в ту или иную стороны от нормальных показателей аппарата расцениваются как патологические показатели и отражают различные состояния в изучаемых органах и системах организма, связанных с изучаемой точкой акупунктуры. Тест системы прилагающиеся к данному оборудованию позволяют: 1. уточнять характер процесса, протекающего в изучаемых органах и тканях организма и 2. проводить дифференциальную диагностику заболевания, а также 3. подбирать лекарственные препараты, оказывающие положительное влияние на измененную проводимость измеряемой точки акупунктуры. Так для диагностики SARS-CoV-2 предлагается использовать нозод РНК - полимеразы (энзим ответственный за репликацию SARS-CoV- 2), препарат Рибавирин (Copegus, Hoffmann, La Roche, 200mg) и препарат дексаметазон (5 мг). Для диагностики грибковой инфекции предлагается использовать нозод *Candida* spp. и препарат Нистатин (500000UE) (полиеновый антибиотик, применяемый в терапии грибов рода *Candida* spp).

Принцип проводимой диагностики заключается в следующем: вначале проводится измерение электро кожного сопротивления в определенных точках акупунктуры; далее в зависимости от показателей диагностического аппарата проводится изучение реакции точки акупунктуры на подключение различных маркеров в диагностическую цепь:

аппарат- больной. Положительный ответ на тот или иной маркер, отражающийся на дисплее диагностического аппарата, подтверждает наличие идентичной тестируемому маркеру по своим электромагнитным характеристикам структуры в изучаемой ткани организма связанной с измеряемой точкой акупунктуры. Соответственно негативный ответ, отражающийся на дисплее аппарата электропунктурной диагностики, исключает такую возможность.

На следующем этапе после завершения электропунктурной диагностики больному проводится терапия с использованием “устройства для дистанционного переноса информации с лекарственного препарата в организм больного” (патент Российской Федерации, 2001г) (прилагается). Источником света в данном устройстве служит красный лазер с длиной волны 615 нм и мощностью, не превышающей 5 мВ. Подобранный лекарственный препарат размещается внутрь устройства и далее последовательно поэтапно размещается на теле больного над проекцией различных органов (подобранных в процессе медикаментозного тестирования), где по результату медикаментозного тестирования был зарегистрирован положительный ответ на тестируемый лекарственный препарат при включенном лазерном аппарате. Длительность процедуры составляет от 2 до 4 часов. В течении указанного промежутка времени больной располагается лежа на кушетке в удобном для него положении. Само устройство размещается непосредственно на теле пациента поэтому больной должен быть соответственно одет для доступности различных участков тела при проведении указанной процедуры. Через семь дней после проведенной терапии больному вновь проводится медикаментозное тестирование. Для этого вновь проводится измерение электропроводности ранее подобранных точек акупунктуры с использованием лекарственных препаратов Рибавирин и Нистатин и оценивается реакция точек акупунктуры на данные лекарственные средства. Негативный ответ на тестирование указанных средств в процессе диагностики в указанных точках акупунктуры, указывает на отсутствие идентичной тестируемому маркеру по своим электромагнитным характеристикам структуры в изучаемой ткани организма связанной с измеряемой точкой акупунктуры.

Джумаевой НЭ опубликованы ряд статей, описывающих как отдельные случаи наблюдений, так и сравнение по результатам терапии использование лазеров малой мощности в качестве источника света для “устройства для дистанционного переноса информации с препарата в организм больного” в терапии хронического вирусного гепатита В и С, а также SARS-CoV- 2 ассоциированной пневмонии.

6.График Исследования

После исходного обследования пациентам, соответствующим критериям включения для получения у них письменного информированного согласия на участие в исследовании предоставляются сведения о планируемом медикаментозном неинвазивном методу диагностики с использованием препаратов Рибавирин и Нистатин с последующим использованием оттестированных препаратов в поле “устройства для переноса информации с лекарственного препарата с организм больного” с целью элиминации SARS CoV- 2 и грибов рода *Candida spp* в тканях организма.

В случае получения от пациента письменного согласия на участие в исследовании больному проводится неинвазивная экспресс диагностика медикаментозного тестирования.

Точка отсчета начала участия пациента в исследовании: день проведения медикаментозного тестирования с использованием указанных маркеров инфекции, и проведения терапии с использованием “устройства для дистанционного переноса свойств лекарственного препарата в организм больного” с препаратами Рибавирин и Нистатин.

Точка завершения участия больного в исследовании: через семь дней после проведенной терапии с участием эксперта по медикаментозному тестированию с использованием указанных маркеров инфекции для подтверждения состоявшейся элиминации возбудителей в организме больного.

В процессе проводимой терапии исключается применение других методов терапии: химиотерапия, лучевая терапия, и другие аналогичные методы воздействия.

Проводимое лечение должно быть подробно описано у всех больных, включенных в исследование;

Любая терапия, связанная с сопутствующими заболеваниями, должна быть зарегистрирована в истории болезни и индивидуальной регистрационной форме

Продолжительность исследования для каждого пациента 7 дней.

В истории болезни амбулаторной карте должно быть зафиксировано что больной добровольно согласился принять участие в клиническом исследовании следующим образом:

Беморга клиник синовларда катнаншиш учун ахборот асосидаги розилик шакли тақдим қилинди. Беморда қарор қабул қилиш учун етарли вақт берилди. Бемор розилик шаклига имзо қўйганидан кейин клиник синовга киритилди.

Больному была представлена форма информированного согласия на участие в клиническом испытании. У больного было достаточно времени для принятия решения. Больной подписал информированное согласие.

7.Обследование

Проводится согласно описанным методам исследования.

8.Критерии оценки эффективности

Проводится по

- 1.Динамике клинических проявлений заболевания после проведенного лечения с использованием устройства для переноса информации с препарата в организм человека.
- 2.Динамике изменений показателей аппарата электропунктурной диагностики в процессе медикаментозного тестирования с использованием маркеров заболевания
- 3.По результатам исследований после проведенного лечения: колоноскопия с гистологией и МРТ органов малого таза.

8.Побочные эффекты

Неблагоприятное явление (НЯ)— любое неблагоприятное клиническое событие, случившееся во время проведения воздействия с использованием устройства для переноса информации с препарата в организм человека.

Побочная реакция (ПР)— любое неблагоприятное клиническое событие, несомненно обусловленное оказанным воздействием с применением устройства для переноса информации с препарата в организм человека.

НЯ и ПР считается серьезным, если оно: приводит к смерти; угрожает жизни;

требует госпитализации в стационар или продления срока госпитализации; приводит к постоянной или значительной инвалидизации /недееспособности;

8.1. Отчет с описанием серьезного ПЯ или ПР, содержащий детальное описание симптомов, сопутствующей терапии и оценку причинной взаимосвязи между проведенной терапией и наблюдаемыми реакциями необходимо подготовить в течение недели с момента выявления эффекта.

8.2. Вопрос о продолжении или прекращении исследования при появлении серьезного НЯ или ПР ответственный исполнитель решает после консультации с научным руководителем исследования.

9. Статистика

9.1 Количество исследуемых- 30 больных в основной группе и 30 больных в контрольной группе.

9.2 Применяемый уровень значимости. Для сравнения результатов полученных на всей популяции исследуемых прошедших медикаментозное тестирование и последующую терапию с использованием” устройства для дистанционного переноса информации с препарата в организм человека” с использованием препаратов Рибавирин и Нистатин у больного по отношению к исходным показателям и группе сравнения уровень значимости(p) устанавливается равным 0.05 и 0.01. Значение $p=0.01$ используется в данном случае как дополнительная оценка степени выраженности эффективности проводимой терапии в сравнении с контрольной группой. Наличие достоверных отличий при двух значениях уровня значимости указывает на значительный эффект от применения предлагаемой технологии оцениваемой по динамике изменений показателей аппарата электропунктурной диагностики, используемой в процессе медикаментозного тестирования с использованием с использованием маркеров SARS-CoV 2 и грибов рода *Candida*, по динамике лабораторных показателей(колоноскопия с гистологией, МРТ органов малого таза) и в сравнении с течением заболевания у больной контрольной группы.

10. Оформление отчета

Клинические и аналитические данные, полученные в процессе данного исследования, должны быть оценены и представлены таблицами, затем суммированы и обсуждены в отчете.

11. Публикации

По результатам проведенного исследования исследователи осуществляют публикации в специализированных медицинских изданиях при общем согласии сторон.

12. Хранение документации

Документы клинического испытания в соответствии с Перечнем документов клинического испытания, которые должны храниться в клинической базе (Дополнение 4. к пункту 5.3 Приложения №1 к Приказу МЗ РУз № 334 от 25 июля 2001 года), должны сохраняться не менее 15 лет.

Ответственный исполнитель



Джумаева НЭ