

Исследования микробиоты

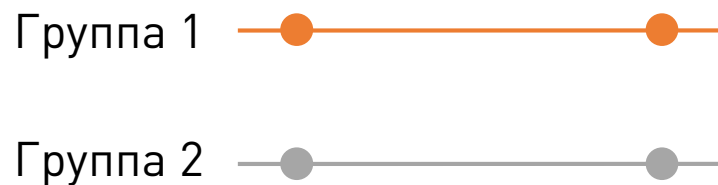
Работа с клиническими данными

Клинические исследования (КИ)

Вид зависит от:	Пример:	Расшифровка:
Вмешательства	Обсервационное	Наблюдаем без лечения
Цели	Скрининговое	Поиск эффективных способов наблюдения
Временного промежутка	Проспективное	Планируется привлечение пациентов
Длительности	Продольное	Две и более точек наблюдения
Количеству центров	Моноцентровое	Один клинический центр

Дизайны КИ

Параллельные

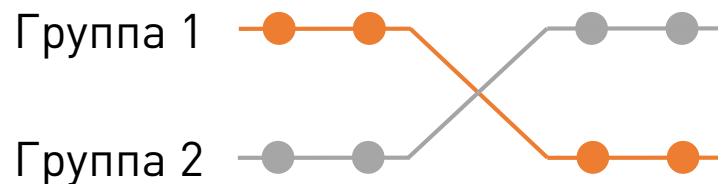


Наиболее просто в исполнении

Есть смысл в последующем наблюдении

Менее доказательно

Перекрестные



Требует периода «отмывки»

Рекомендуется не менее 4х контрольных точек

Более доказательно

От идеи к исполнению



Идея

Что хотим проверить?

Какая нозология?

Сколько будет добровольцев?

Какие методики использовать?

Кто будет участниками проекта?

Сколько финансов?

Синописис протокола

Формируем цели и задачи

Выбираем критерии включения, невключения, исключения

Выбираем количество человек, количество «визитов»

Планируем «конечные точки»*

Определяем ответственных и исполнителей

Определяем скорость выполнения проекта

*конечные точки могут быть «первичными» и «вторичными»

Постановка гипотезы

Неформально

Микробиота диабетиков отличается от микробиоты здоровых

(Совсем плохо, если ее нет)

Формально

Как оцениваем состояние микробиоты?

Какая гипотеза на математическом языке? Каким стат. методом проверяем?

Какой ответ мы получим?

$p=0,15$ - нет оснований утверждать, что группы различаются

Какие ошибки могут быть?

- Не правильно выбрали “мокрый” метод

- Слишком много гипотез проверяем
- Не собрали важные данные
- Недостаточно образцов

- Хотели показать, что различий между группами нет, но не провели заранее анализ мощности

Выбор размера выборки

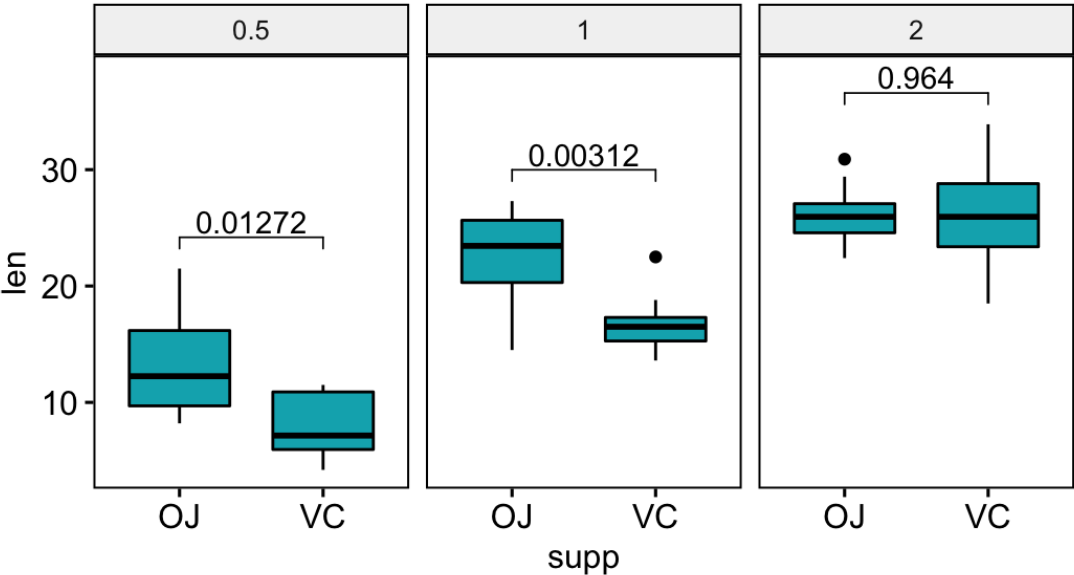
Эти значения зависят:

- Размера эффекта
- Вариабельности величины
- Размера выборки
- Статистического метода

Размер выборки:

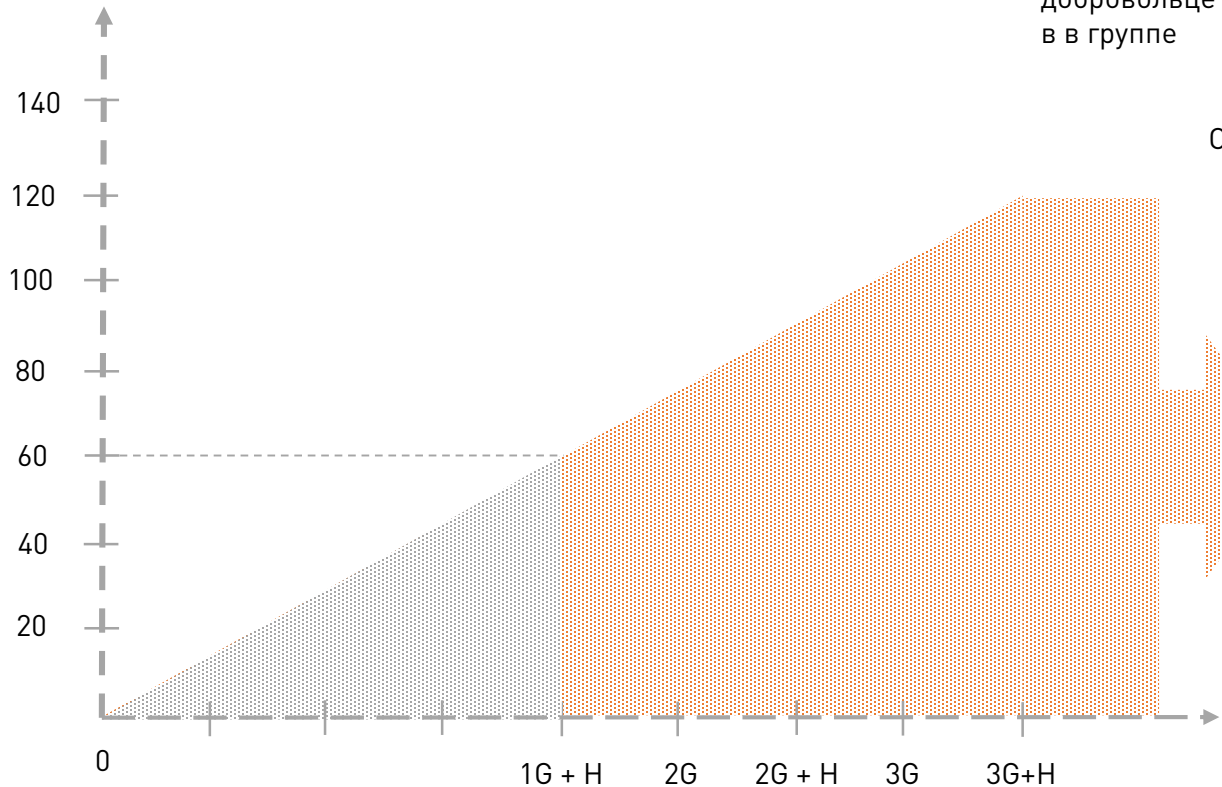
- Можно определять заранее
- Необходим, если хотим доказать отсутствие ассоциации!
- Лучше определять не по микробиотным признакам

Различия	Есть	Нет
Нашли		p-value
Не нашли	Мощность	



Примеры размера выборки

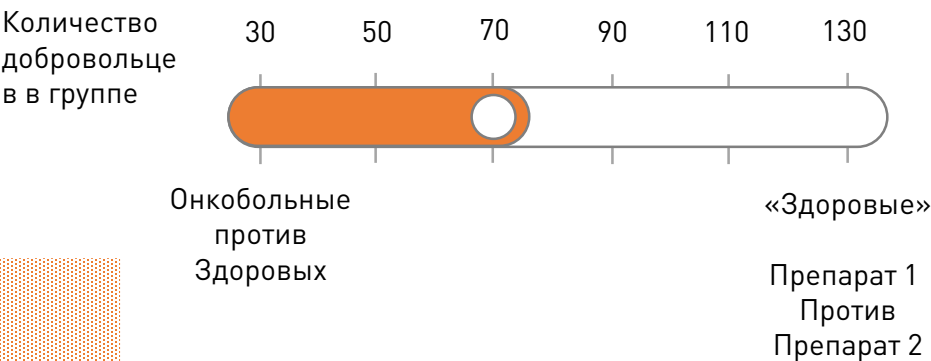
Количество
добровольцев



Исследования только с первичными
конечными точками
(без анализа микробиоты)

Исследования с
применением
омиксных данных

Клинические различия между группами



Количество и сложность
конечных точек

G – Группы
N – Контрольная группа

Конечные точки

Первичные:

Клинические и другие наблюдаемые факторы, которые напрямую характеризуют объект исследования

- Срок гестации, пол, возраст, рост
- Один из параметров результата анализа крови
- Единичный результат по шкале опросника
- Факт наличия нежелательного явления

Вторичные:

Факторы, которые требуют интерпретации

- Результаты анализа микробиоты
- Интерпретация по пулу анализов крови
- Многомерные результаты нескольких опросников или шкал

Пример синопсиса

Название исследования	Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности применения биологически активной добавки _____ для предотвращения развития антибиотик-ассоциированного синдрома.
Описание исследования	В исследовании планируется оценить эффективность применения БАД _____ () для купирования клинических симптомов и коррекции микробиоты у лиц, получающих _____ в рамках терапии _____.
Цель исследования	Оценить эффективность применения БАД _____ для предотвращения _____ синдрома.
Конечные точки	Первичные: 1.Частота проявления кишечных симптомов _____ синдрома на фоне _____. Вторичные: 1.Таксономический состав и метаболическая активность микробиоты кишечника. 2.Качество жизни добровольца на протяжении всего исследования с использованием валидированного опросника качества жизни SF-36, _____.
Выборка исследования	140 участников в возрасте от 4 до 12 лет обоих полов, принимающие _____ терапию в рамках стандартной схемы лечения _____.

Описание интервенции	Все участники исследования будут получать _____ терапию. Все добровольцы будут рандомизированы на 2 группы методом _____ конвертов. Первая группа: 70 человек будут получать исследуемый препарат _____ в течение ____ дней в дозе _____, перорально. Вторая группа: 70 человек будут получать плацебо (мальтодекстрин) в течение ____ дней в дозе _____, перорально.
Длительность исследования	365 ± 30 дней
Длительность участия пациента в исследовании	10 ± 2 дня
Критерии включения	1.Добровольцы обоих полов в возрасте от ____ до ____ лет включительно. 2._____ инфекция _____ органов. 3.Назначенная _____ терапия на основании основного заболевания, назначенная лечащим врачом. 4.Подписанное опекуном добровольца информированное согласие на участие в исследовании.
Критерии исключения	1.Гастроэнтерологические заболевания в анамнезе, включая язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, заболевания желчного пузыря (калькулезный холецистит, холангит и др), не относящиеся к функциональным расстройствам, заболевания печени или поджелудочной железы в анамнезе. 2.Онкологические заболевания в анамнезе. 3.Психологические заболевания в анамнезе. 4.Аутоиммунные заболевания в анамнезе. 5.Недавний (<1 месяца) прием иммуносупрессоров или ингибиторов протонной помпы. 6.Недавний (<3 недель) прием пробиотиков, пребиотиков, антацидов, нестероидных противовоспалительных препаратов. 7.Тяжелые соматические патологии или любые факторы, которые, по мнению врача, могут препятствовать включению пациента в исследование.

Схема исследования

Выборка

Дети в возрасте 1-6 месяцев

Группы

1. Группа 1
n=60

2. Группа 2
n=60

3. Контроль.
Здоровые дети. n=30

Сбор данных

Клинический осмотр

Опрос

Мониторинг нежелательных явлений

Лабораторные анализы

Фекальный кальпротектин

Микробиом кишечника

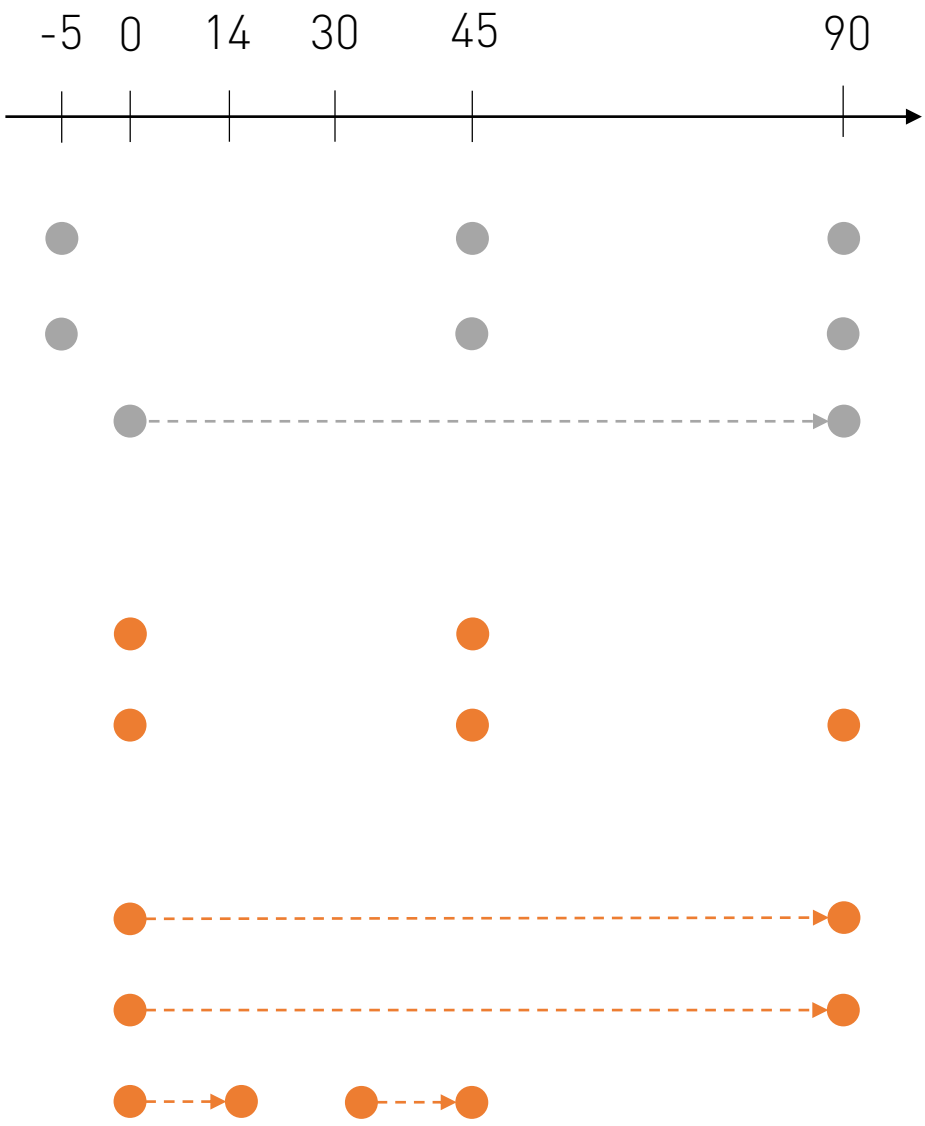
Интервенции

Гипоаллергенная диета матери

Гипоаллергенное питание

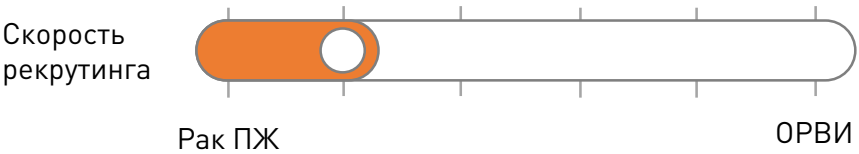
Прием препарата (1 группа)

Длительность исследования (дней.)

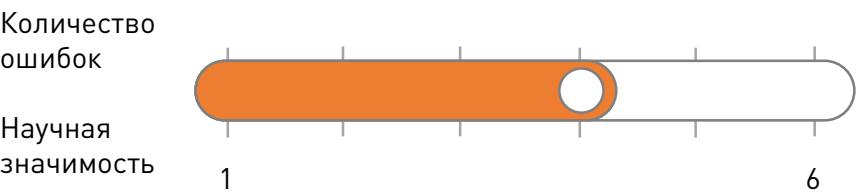


Особенности дизайна

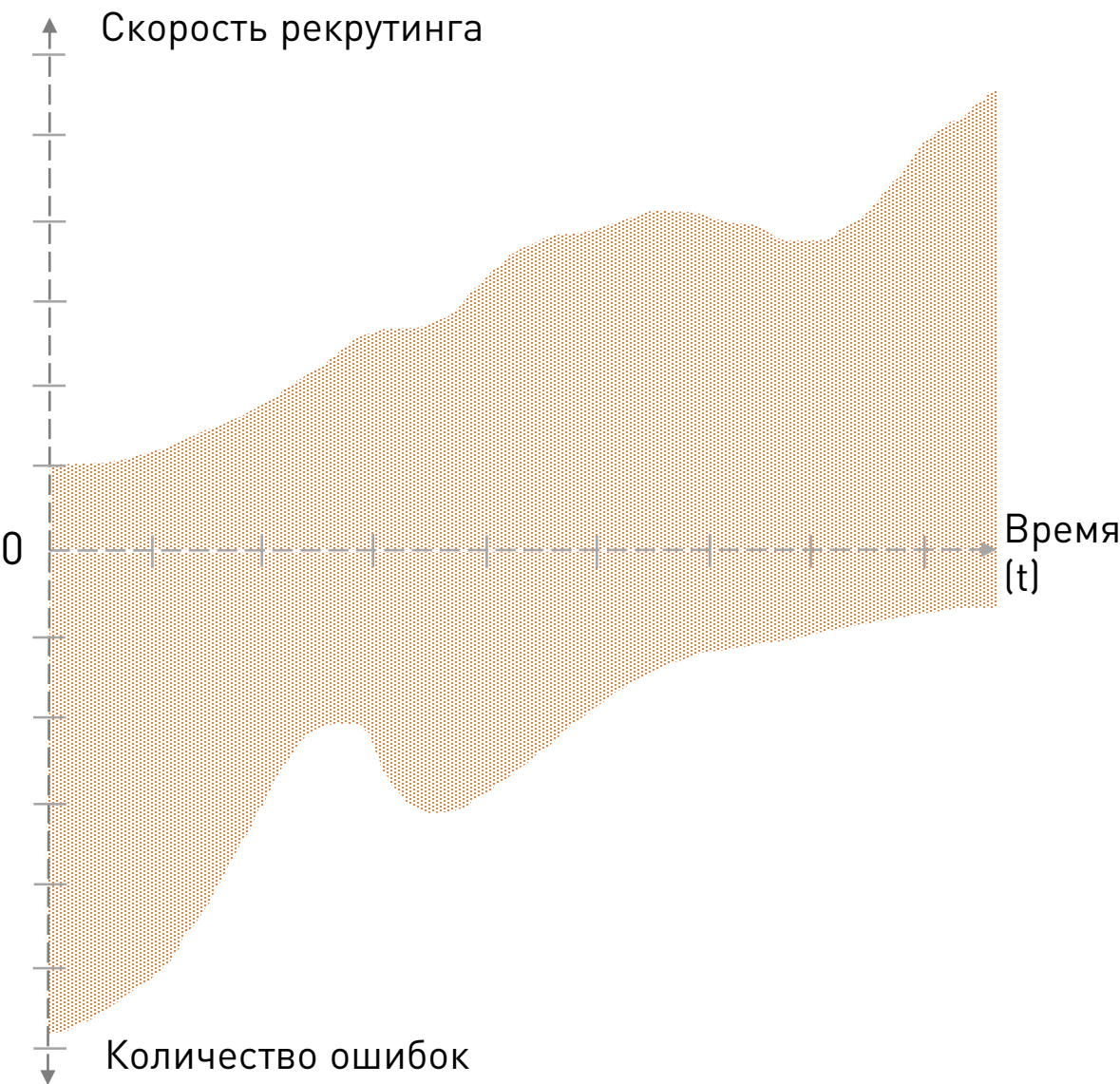
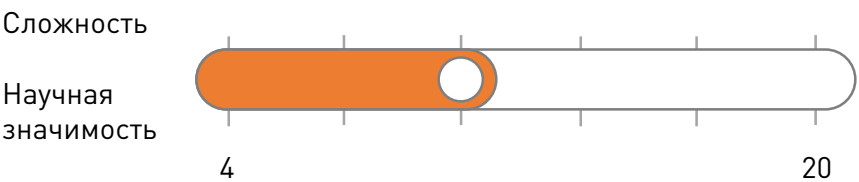
Распространенность нозологии



Количество визитов



Количество критериев включения\невключения



Завершение подготовки



Полный протокол исследования

Распределяем роли исследователей

Прорабатываем логистику

Фиксируем статистический анализ

Планируем скорость рекрутинга

Создаем комфортные условия

Создаем регистрационные карты (ИРК)

Создаем базу данных

Продумываем инструменты привлечения добровольцев

Получаем разрешение этического комитета (ЛЭК)

Понять объем работ

Выявить узкие места

Не забыть идею

Роли



Главный исследователь – несет юридическую ответственность за исследование, утверждает протокол



Врач-исследователь – принимает пациентов, заполняет данные, выдает исследуемый препарат



Вспомогательный мед. персонал – производит забор биоматериалов, ведет плановое наблюдение, вводит исследуемый препарат



Монитор – проверяет заполненные данные, обеспечивает логистику материалов исследования, отслеживает статус работ



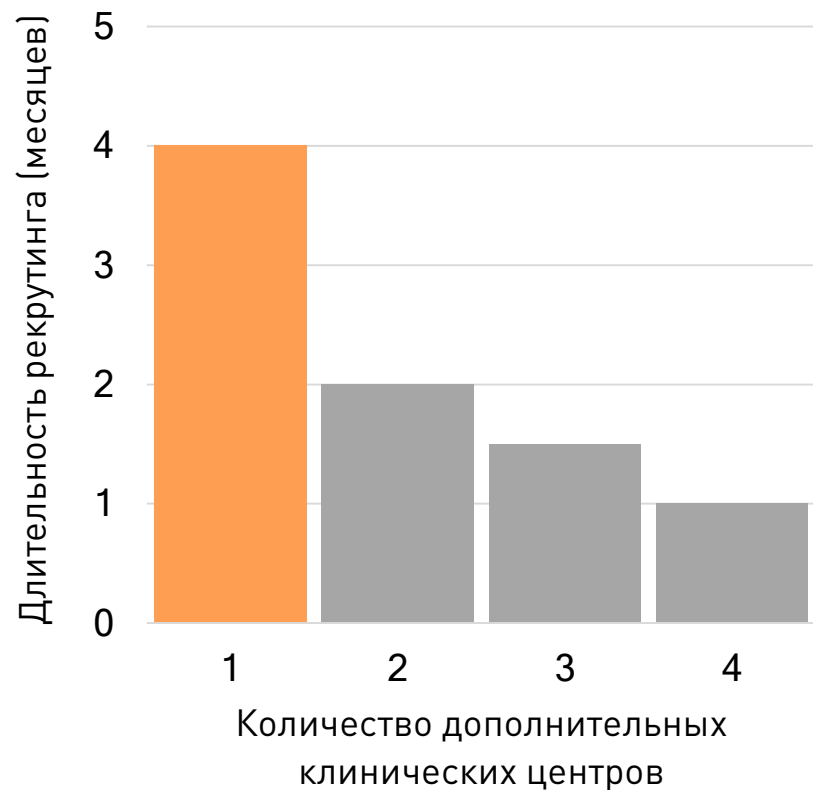
Аналитик – определяет размеры выборки, анализирует полученные данные

Скорость набора и количество клинических центров

50% добровольцев из «мощностей» КЦ откажутся от исследования

Из оставшейся половины еще 10-20% выйдут из исследования досрочно (потери)

Подбор количества КЦ



Допустим:

КЦ ожидает набирать 10 чел\мес.(K)

Период наблюдения 1 мес. (T)

Выборка (N) = 30 человек

S=Количество КЦ

$$R = \frac{N}{K \cdot S} + T$$

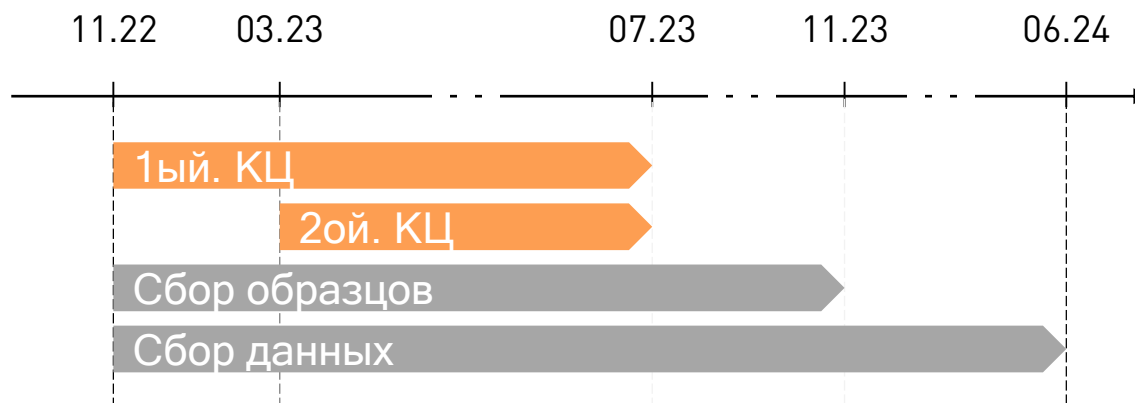
Тогда:

1КЦ справится за 4 мес.

2КЦ за 2,5 мес.

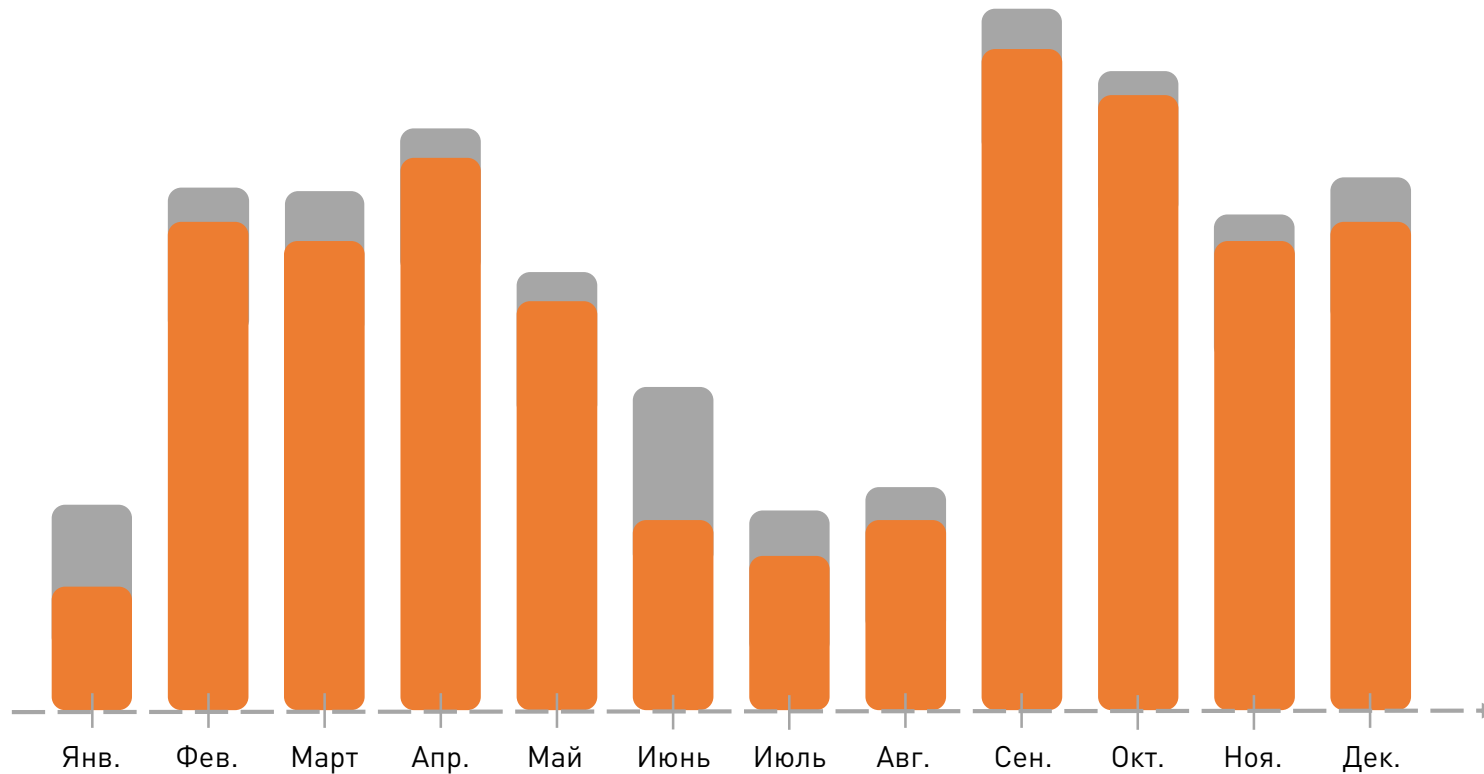
3КЦ за 2 мес.

4КЦ тоже за 2 мес.



«Боевой» рекрутинг

- - Общее количество визитов
- - Потерянные визиты



Порядка 10% работы составляют те или иные ошибки

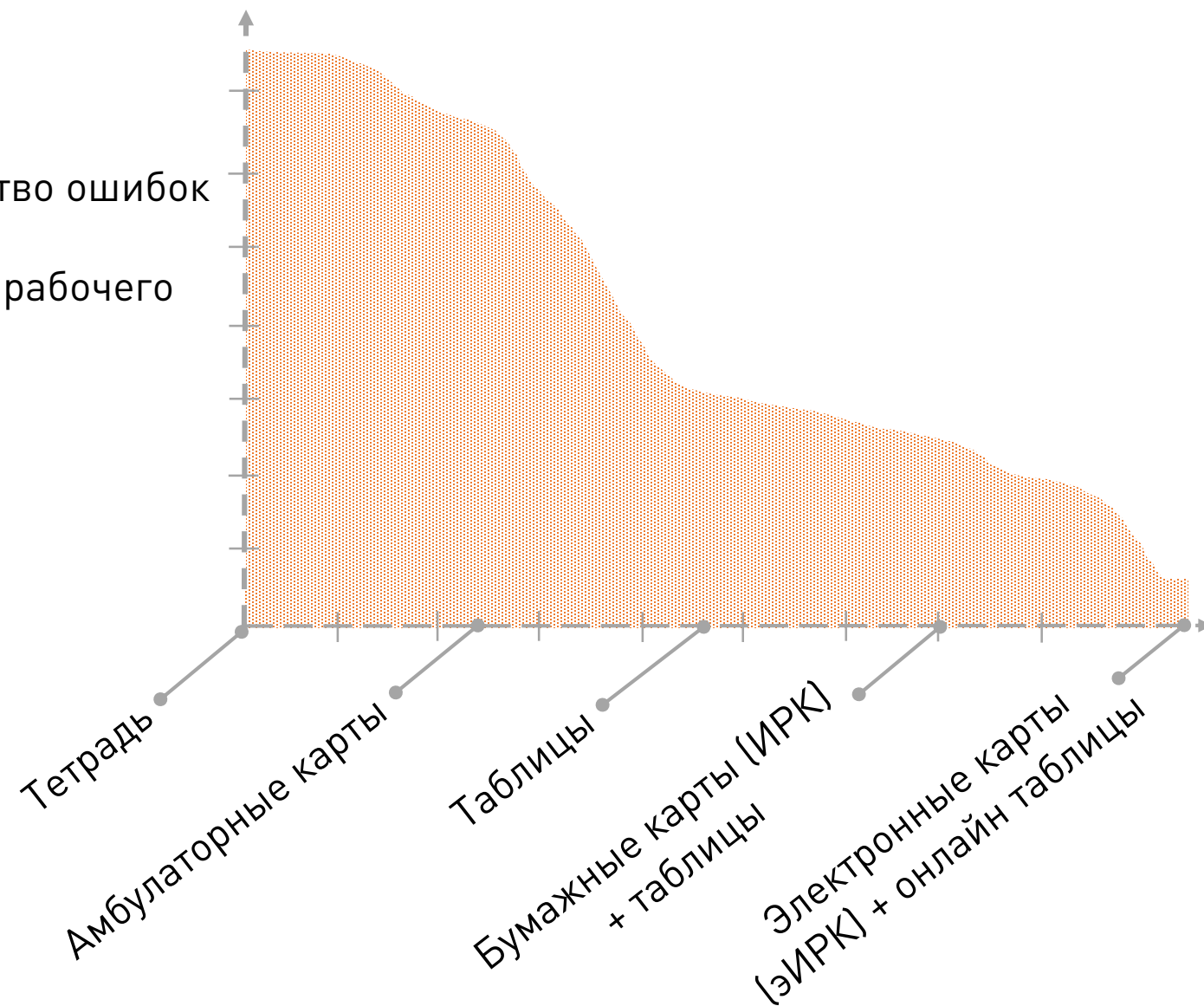
Планируйте потратить 120% расходных материалов

Учитывайте праздники, больничные и отпуска (5% времени)

Летом скорость рекрутинга может снижаться до 70%

ИРК

Количество ошибок
+
Затраты рабочего
времени



Базы данных



Категоризация данных

Чтобы не отнимать у врача-исследователя время на написание текста – категорезируйте данные

Пример:

~~Впишите возраст пациента~~

Введите дату рождения в формате **ДД.ММ.ГГГГ**
+ дата заполнения формы

Или

Год рождения 2009-2015

● Да ○ Нет

Массив данных, который планируются к сбору и попадает в листинг

Фундаментальный тип данных

Основной тип данных

Данные не по протоколу

Комментарии,
уточнения,
дополнения

Данные анамнеза,
опросников,
нежелательных явлений

Номер пациента и группы, номера пробирок,
пол, возраст, номер выданного препарата

Выполнение и завершение



Ход исследования

Устанавливаем дедлайны

Доброжелательно взаимодействуем

Отслеживаем проделанную работу

При необходимости делаем
промежуточный анализ

Завершение исследование

Планируем закрытие КЦ

Архивируем и вычищаем базу данных

Создаем удобный «листинг»

Проводим анализ данных

Создаем финальный отчет, презентацию

Листинг

Разметка данных

Вычистка данных

Листинг

Пациент №6 отсутствует визит 2



Пациент №10 отсутствует пробирка



Пациент №26 отсутствует пробирка



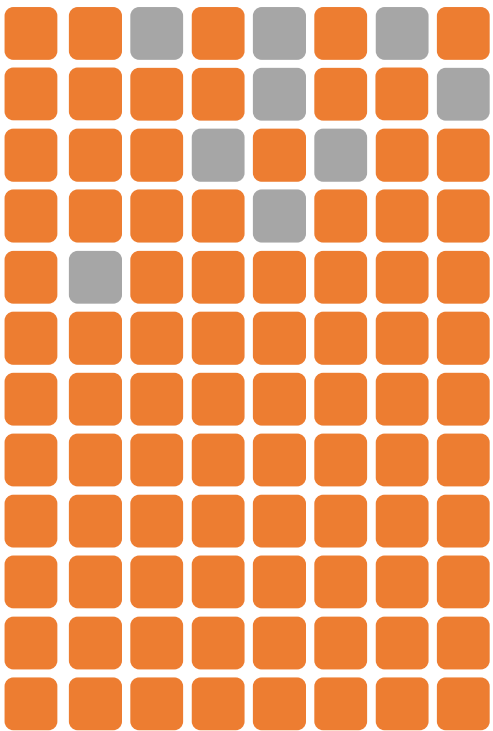
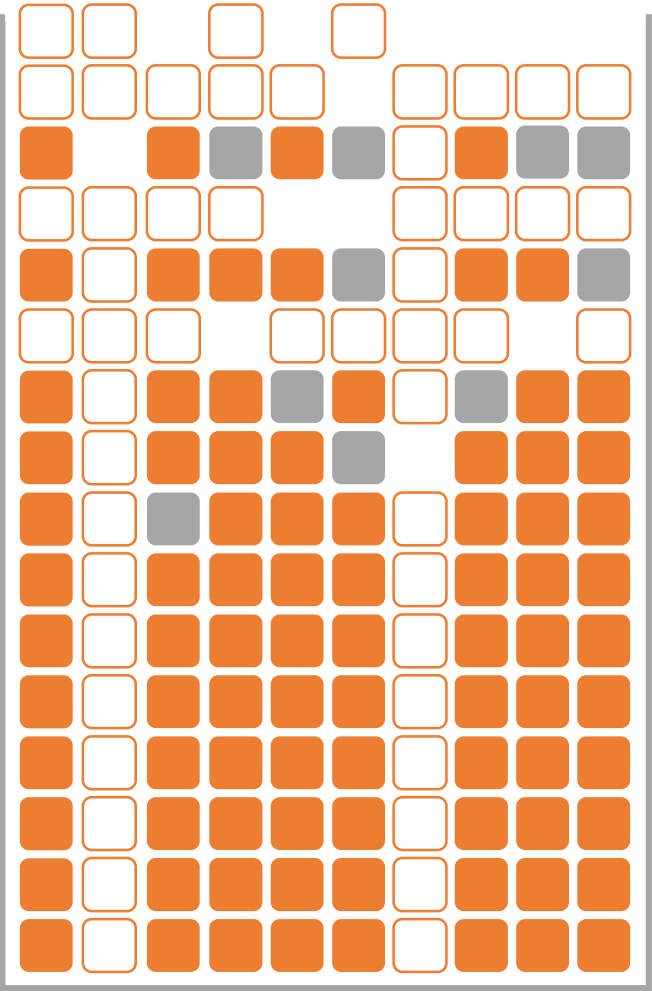
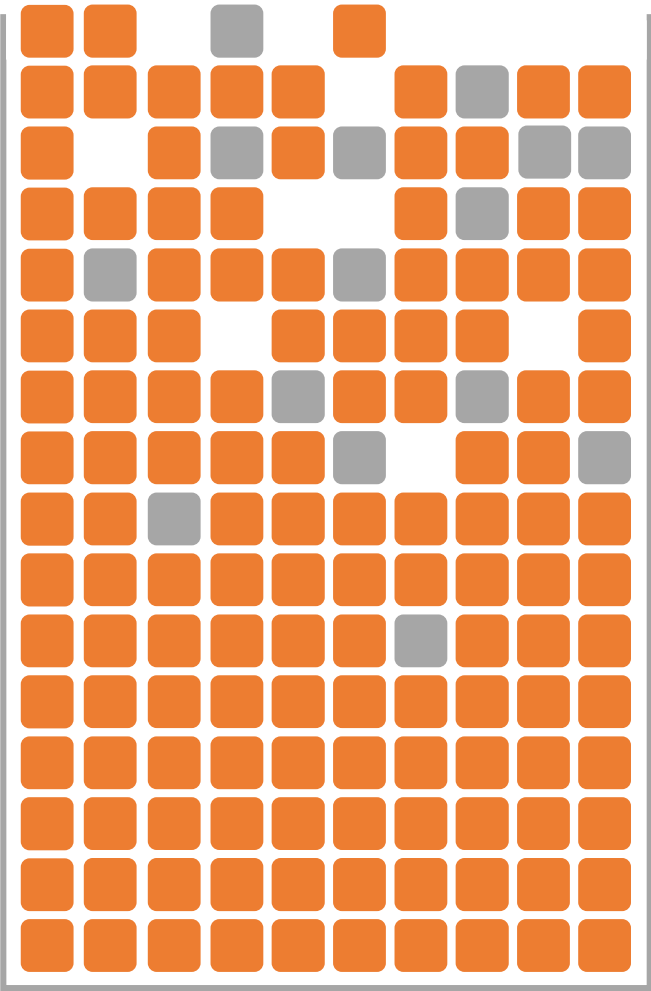
Пациент №32 отзыв согласия



■ - данные, которые прошли контроль качества

■ - данные, которых достаточно для анализа

Оптимизация данных:
Дата визита + Дата рождения = Возраст



Примеры базы данных

A	T	U	V	W	X	Y	Z
Введите порядковый номер пациента	Последняя вакцинация была:	Признаки по данным фарингоскопии [Гиперемия слизистой оболочки глотки]	Признаки по данным фарингоскопии [Отек слизистой оболочки глотки]	Признаки по данным фарингоскопии [Отек мягких тканей задней и боковых стенок глотки]	Признаки по данным фарингоскопии [Отёчность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов]	Признаки по данным фарингоскопии [Отечность язычка]	Текущая температура
1	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Менее 37.1
2	Более 14 дней назад	Сильно выражено	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Сильно выражено	Умеренная выраженность	Менее 37.1
3	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Умеренная выраженность	Менее 37.1
5	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Сильно выражено	Умеренная выраженность	От 37.1 до 38
6	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
7	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	От 37.1 до 38
8	Более 14 дней назад	Сильно выражено	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	От 37.1 до 38
9	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Менее 37.1
10	Более 14 дней назад	Сильно выражено	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Менее 37.1
11	Более 14 дней назад	Сильно выражено	Сильно выражено	Сильно выражено	Сильно выражено	Сильно выражено	От 38 до 39
12	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	От 38 до 39
14	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	От 38 до 39
15	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
16	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
17	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Менее 37.1
18	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
19	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	От 37.1 до 38
20	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
21	Более 14 дней назад	Сильно выражено	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	Умеренная выраженность	От 37.1 до 38
22	Более 14 дней назад	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1
13	Более 14 дней назад	Умеренная выраженность	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Незначительно выражен	Менее 37.1

+
≡
V1 (0)
D (3)
V2 (5)
V3 (12)
FU (21)
AE
PR

Примеры листинга

	A	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ
1	Номер пациента	Признаки по данным фарингоскопии [Гиперемия слизистой оболочки глотки] V4	Признаки по данным фарингоскопии [Отек слизистой оболочки глотки] V1	Признаки по данным фарингоскопии [Отек мягких тканей задней и боковых стенок глотки] V1	Признаки по данным фарингоскопии [Отечность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов] V1	Признаки по данным фарингоскопии [Отечность язычка] V1	Текущая температура V1	ЧСС V1	Сатурация V1	Першение или сухость в горле, ощущение «инородного тела» V1	Боль или жжение при проглатывании слюны V1
2	1	3	3	3	3	3	1	106	97	4	3
3	2	4	3	3	4	3	1	100	97	4	4
4	3	3	3	3	2	3	1	97	98	2	3
5	5	3	3	3	4	3	2	110	97	4	4
6	6	3	2	2	2	2	1	102	98	3	3
7	7	3	3	3	3	3	2	22	99	4	3
8	8	4	3	3	3	3	2	83	97	3	4
9	9	3	3	3	3	3	1	100	99	3	3
10	10	4	3	3	3	3	1	90	99	4	3
11	11	4	4	4	4	4	3	92	97	4	5
12	12	3	2	2	2	2	3	95	97	3	3
13	14	3	2	2	3	2	3	114	99	4	3
14	15	3	2	2	2	2	1	102	99	3	3
15	16	3	2	2	2	2	1	74	97	3	3
16	17	3	3	3	3	3	1	102	97	4	3
17	18	3	2	2	2	2	1	100	99	3	2
18	19	3	2	2	2	2	1	100	97	3	2

+

≡

Основные данные ▾

Дневник лист 1 ▾

Расшифровка ▾

Возраст Здоровые ▾

покрытие образцов ▾

Примеры формы заполнения

Признаки по данным фарингоскопии *

	Отсутствует	Незначительно выражен	Умеренная выраженность	Сильно выражено
Гиперемия слизистой оболочки глотки	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Отек слизистой оболочки глотки	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Отек мягких тканей задней и боковых стенок глотки	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Отёчность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Отечность язычка	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Текущая температура *

☐ Менее 37.1

☐ От 37.1 до 38

☐ От 38 до 39

Назад

Далее

Очистить форму

К сожалению пациент не подходит в исследование

Рекомендуется перенести визит, ФИС должна быть подписана

Укажите дату визита *

Дата

Подписание формы информированного согласия

Опекун пациента подписал ФИС? *

☐ Да

☐ Нет, отказался подписывать

☐ Нет, но требуется время для дополнительного ознакомления или другие причины

Оценка критериев включения

Экспресс тест на стрептококк *

☐ Положительный

☐ Отрицательный

Оценка критериев включения

Экспресс тест SARS-COV-2 *

☒ Положительный

☐ Отрицательный

Спасибо!



Менеджер клинических исследований Nobias Technologies
Романов Владимир

romanov@nobiastech.com

+7 921 579 78 30 