

2018-19-10

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	123182, Москва, Щукинская улица, дом 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты исполнителей	Приемная директора: 8 (499) 196-18-03, infotranspl@rambler.ru Приемная заместителя директора: 8 (499) 190-38-77, transplant2009@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Оказание медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	12 пациентов: в 2018 году – 3 пациента, в 2019 – 4 пациента, 2020 – 5 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации 25 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России
академик РАН



С. В. Готьё

Протокол оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации

Идентификационный номер

Дата

I. Паспортная часть

1. Название метода: **Оказание медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией**
2. федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 123182, г. Москва, Щукинская ул., д.1
3. Должностные лица, уполномоченные подписывать протокол оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации:
Директор, Готье Сергей Владимирович,
Заместитель директора, Шевченко Ольга Павловна.

II. Обоснование метода

4. Аннотация метода оказания медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией

Предлагается использовать в лечении реципиентов легких с стенозами бронхов в трансплантированных легких комбинацию эндоскопических методов реканализации просвета суженных бронхов (баллонная дилатация, бужирование тубусами ригидного бронхоскопа, электро-, аргоноплазменная или лазерная деструкция рубцовых или грануляционных тканей, эндопротезирование бронхов) с иммуносупрессивным препаратом из группы ингибиторов mTOR (эверолимус), который также обладает антипролиферативным действием в отношении фибробластов, а потому может препятствовать рецидиву бронхиальных стенозов.

Имеются данные, свидетельствующие об эффективности применения эндобронхиальных и эндоваскулярных стентов, покрытых сиролимусом, при лечении стенозов гортани, трахеи и стенозов коронарных артерий. Применение сиролимуса у пациентов после трансплантации легких – сопряжено с рядом нежелательных побочных эффектов (в том числе: риск полной несостоятельности бронхиального анастомоза, развитие пневмонита, облитерирующего бронхиолита или легочного фиброза), в связи с чем его применение у реципиентов легких не рекомендовано. Однако имеется аналогичных препарат из той же группы mTOR-ингибиторов – эверолимус, который нашел свое место в качестве иммуносупрессивного агента в клинической практике у пациентов после трансплантации любых солидных органов, в том числе и легких. Учитывая, что эверолимус является производным от сиролимуса, можно ожидать подобного антипролиферативного действия в отношении фибробластов в контексте лечения рубцовых стенозов бронхов у реципиентов после трансплантации легких.

Внедрение предлагаемого метода позволит решить проблему бронхиальных осложнений у реципиентов легких; выявить новый спектр показаний к применению препарата эверолимус у реципиентов легких; снизить затраты на лечение пациентов после трансплантации легких с наличием бронхиальных осложнений за счет уменьшения потребности в их стационарном лечении с целью повторных эндобронхиальных вмешательств.

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

Бронхиальные осложнения после трансплантации легких имеют существенное значение среди факторов, влияющих на показатели выживаемости реципиентов и качество их жизни после операции. Как свидетельствует обобщенный мировой опыт, около 35% пациентов, прошедших лечение по поводу бронхиальных осложнений, демонстрируют рецидив заболевания. А риск последующего возврата заболевания после повторного медицинского вмешательства составляет уже 70%.

Рубцовые и/или грануляционные стенозы – это наиболее частые бронхиальные осложнения после трансплантации легких, частота которых составляет, по данным разных авторов, от 1,6% до 32,0%. Выделяют 4 типа стенозов бронхов: 1 – стенозы в пределах 1 см проксимальнее анастомоза, 2 – стенозы на уровне анастомоза, 3 – дистальные стенозы, 4 – диффузные стенозы. Чаще стенозы развиваются на уровне бронхиальных анастомозов (до 40%), реже (2–4%) поражение локализуется в долевых, сегментарных и/или субсегментарных бронхах трансплантированных легких – так называемые дистальные стенозы. Дистальные стенозы бронхов после трансплантации (например, синдром исчезающего промежуточного бронха) представляют наибольшую сложность для лечения, в виду невозможности или выраженной технической сложности эндобронхиальных манипуляций в зоне их локализации.

Смертность при развитии стенозов бронхов после трансплантации легких составляет от 2 до 4%.

Анатомической предпосылкой развития бронхиальных осложнений является нарушение бронхиального кровоснабжения в трансплантированных легких. Трахея и бронхи в норме имеют собственный источник кровоснабжения из системы большого круга кровообращения. Стандартная, принятая во всем мире, техника выполнения операции по трансплантации легких не предусматривает отдельного восстановления бронхиальных артерий, соответственно, восстановление кровоснабжения осуществляется ретроградно за счет внутрилегочных анастомозов большого и малого кругов кровообращения. Необходимо отметить, что реперфузионное повреждение, которое реализуется в первую очередь за счет внутрилегочного нарушения микроциркуляции, приводит к значимой ишемии стенки и слизистой бронхов. В случае выраженной ишемии в раннем послеоперационном периоде – развивается некроз слизистой оболочки бронхов или всей бронхиальной стенки с риском развития несостоятельности бронхиальных анастомозов или формирования бронхиальных соустьев с плевральной полостью, крупными сосудами или тканями средостения. Менее выраженная ишемия в раннем послеоперационном периоде приводит чаще всего к повреждению только слизистой оболочки бронхов, что в последствие (в особенности в случае присоединения инфекционных проблем) приводит к развитию грануляционных и рубцовых стенозов бронхов.

До настоящего времени отсутствуют рекомендации, равно как и доказанные, эффективные методы лечения стенозов бронхов трансплантированных легких. Предлагаемые протоколы и способы лечения сильно отличаются в зависимости от центра, где выявлено данное осложнение. Некоторую результативность показали такие методы, как баллонная дилатация, бужирование при помощи ригидной бронхоскопии, лазерная и электрокоагуляция, брахи- и криотерапия, а также установка силиконовых или нитиновых самораскрывающихся стентов. Ни один из имеющихся методов инструментального воздействия на бронхи трансплантированных легких не обеспечивает безрецидивного результата. Частые госпитализации, необходимость повторных эндобронхиальных вмешательств, риск инфекционных осложнений – приводят не только к снижению качества жизни пациентов, но и повышают риск ранней дисфункции трансплантатов.

Применение иммуносупрессивных препаратов, обладающих антипролиферативным действием в отношении фибробластов, таких как ингибиторы mTOR (сиролимус или эверолимус), в комплексной терапии стенозов бронхов у реципиентов трансплантированных легких позволяет надеяться на значимое снижение риска рецидива заболевания, а значит на повышение эффективности лечения подобных послеоперационных осложнений.

6. Новизна метода и отличие его от известных аналогов

Ни в российской, ни в мировой практике нет аналогичных работ, посвященных оценке терапии эверолимусом в комплексной терапии стенозов бронхов у пациентов после трансплантации легких.

В мировой трансплантационной практике нет единых протоколов инструментального лечения стенозов бронхов трансплантированных легких.

Препарат эверолимус рекомендован к применению у реципиентов легких в качестве иммуносупрессирующего препарата в ряде случаев: развитие нефропатии, ассоциированной с приемом ингибиторов кальцинейрина; индивидуальная непереносимость или наличие тяжелых нежелательных явлений на фоне приема препаратов микофеноловой кислоты; риск развития онкологических заболеваний у реципиентов легких; развитие хронического отторжения, реализуемого за счет облитерирующего бронхиолита.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков и прогнозируемых осложнений

Стенозы бронхов у пациентов после трансплантации легких – сами по себе являются осложнением, поэтому могут быть ассоциированы с дополнительными или предсуществующими инфекционными и иммунологическими осложнениями.

Инструментальные (эндобронхиальные) манипуляции такие, как ригидная или фибро-бронхоскопия, баллонная дилатация или бужирование тубусами ригидного бронхоскопа, стентирование бронхов, электрокоагуляционное, аргоноплазменное или лазерное воздействие на рубцовые или грануляционные ткани – может быть причиной ряда осложнений, таких как разрыв стенки бронха, пневмоторакс, легочного кровотечения, асистолия, гнойный бронхит, пневмония.

Применение эверолимуса – может сопровождаться следующими нежелательными побочными действиями:

- со стороны органов кроветворения: очень часто – лейкопения (дозозависима, чаще при дозе 3 мг/сут); часто – тромбоцитопения (дозозависима, чаще при дозе 3 мг/сут), анемия (дозозависима, чаще при дозе 3 мг/сут), коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром; нечасто – гемолиз.

- со стороны обмена веществ: очень часто – гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; часто – гипертриглицеридемия.

- со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение артериального давления, флеботромбоз.

- со стороны дыхательной системы: часто – пневмония; нечасто – пневмонит.

- со стороны пищеварительной системы: часто – абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота.

- со стороны кожных покровов: часто – ангионевротический отек (при одновременном приеме ингибиторов АПФ), угри, осложнения со стороны хирургической раны; нечасто – сыпь.

- со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – миалгия.

- со стороны мочеполовой системы: часто – инфекции мочевыводящих путей; нечасто – некроз почечных канальцев, пиелонефрит, гипогонадизм у мужчин.

- прочие: часто – вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, сепсис, отеки, боль; нечасто – раневая инфекция, гепатит, нарушения функции печени, желтуха, повышение АЛТ, АСТ, ГГТ.

8. Ссылки на литературные источники

В российских рецензируемых научных биомедицинских журналах, по данным расширенного поиска в базе российской электронной научной библиотеки <http://elibrary.ru> и в Центральной научной медицинской библиотеке, не найдено публикаций, посвященных применению эверолимуса в комплексной терапии стеноз бронхов у пациентов после трансплантации легких – за исключением работ, выполненных в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрав России:

1. Головинский С.В., Нечаев Н.Б., Попцов В.Н., Русаков М.А. Лечение дистальных стенозов бронхов после двусторонней трансплантации легких. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(4):41-47. doi:10.15825/1995-1191-2017-4-41-47 (ИФ 0,509);
2. Нечаев Н.Б. Тактика лекарственной терапии в послеоперационном периоде у реципиентов легких: дис. ... канд. Мед. наук. – Москва, 2017

Далее приведен список наиболее значимых публикаций, посвященных бронхиальным осложнениям после трансплантации легких, а также применению mTOR ингибиторов у реципиентов трансплантированных легких, в зарубежных биомедицинских журналах:

- 1) Frye L., Machuzak M. Airway complications after lung transplantation. Clin Chest Med 2017; Vol. 38, #4, P 693-706. doi:10.1016/j.ccm.2017.07.010 (IF 3,737);
- 2) Machuzak M., Santacruz J.F., Gildea T., Murthy S.C. Airway complications after lung transplantation. Thorac Surg Clin 2015; Vol. 25, #1, P. 55-75. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.01.077 (IF 1,89);
- 3) Thistlethwaite P.A., Yung G., Kemp A., Osbourne S., Jamieson S.W., Channick C. et al. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management, and outcome. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008 Dec; 136 (6): 1569–1575. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.021 (IF 4,446);
- 4) Wang Sh., Chen Zh., Lin Q., Lin Q., Geng Y., Wang S. In vitro pharmacokinetics of sirolimus-coated stent for tracheal stenosis. TJPR 2017; Vol 16, #8, P. 2033-2038. doi:10.4314/tjpr.v16i8.38 (IF 0,569);
- 5) Namba D.R., Ma G., Samad I., Ding D. et al. Rapamycin inhibits human laryngotracheal stenosis-derived fibroblast proliferation, metabolism and function in vitro. Otolaryngol Head Neck Surg 2015; Vol 152, # 5, P881-888. doi: 10.1177/0194599815573708 (IF 2,276);
- 6) de Pablo A., Santos F., Sole A., Borro J.M., Cifrian J.M. et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2013; Vol. 27, #1, P. 9-16. doi: 10.1016/j.trre.2012.11.001 (IF 3,685).

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Цель и задачи

Цель: улучшить результаты трансплантации легких за счет снижения частоты бронхиальных осложнений у реципиентов легких.

Задачи:

1. Восстановление проходимости бронхов трансплантированных легких, подтверждаемое данными комплексного клинического обследования пациента;
2. Увеличение выживаемости реципиентов легких;
3. Улучшение качества жизни реципиентов с трансплантированными легкими.

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

Осложнения на уровне бронхиальных анастомозов – длительное время были основной причиной неудач после трансплантации легких, на их долю приходилось от 30 до 40% причин смерти реципиентов в течение первого года после операции. Прогресс в хирургической технике и методике выполнения трансплантации легких и появление новых лекарственных препаратов иммуносупрессивной терапии в течение 70-90-х годов XX века позволили снизить показатель летальности реципиентов, связанный с бронхиальными осложнениями, до 2-3% на сегодняшний день. Однако проблема бронхиальных осложнений после трансплантации легких остается актуальной по настоящее время, оказывая негативное влияние на качество жизни и на отдаленный (более 2 лет) прогноз выживаемости реципиентов.

Бронхиальные осложнения после трансплантации легких могут иметь различный характер – некроз слизистой или всей стенки бронхов трансплантированных легких, несостоятельность бронхиального анастомоза, бронхо-плевральные, бронхо-сосудистые или бронхо-медиастинальные свищи, рубцовые и/или грануляционные стенозы и атрезии бронхов. Но среди всей совокупности обозначенных осложнений, связанных с воздухоподводящими путями трансплантированных легких, наибольшим риском рецидива обладают стенозы бронхов. Ни один из большого арсенала эндобронхиальных методов воздействия: баллонная дилатация, бужирование при помощи ригидных тубусов, воздействие электрокоагуляцией, лазером, крио- и брахитерапия, стентирование при помощи эндопротезов, изготовленных из различных материалов – не обладает 100% эффективностью.

В качестве подготовки к клинической апробации предлагаемого метода был подвергнут анализу собственный опыт трансплантации легких в контексте оценки бронхиальных осложнений в послеоперационном периоде. С сентября 2014 года по сентябрь 2017 года выявлено 6 (из 34, 18%) реципиентов после двусторонней трансплантации легких, выполненных в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, у которых развились дистальные стенозы бронхов. В 1 (17%) случае было выявлено изолированное поражение верхнедолевого бронха слева и в 5 (83%) случаях – мультифокальное поражение с вовлечением сегментарных бронхов с двух сторон. Среднее время до установления диагноза (формирования стеноза бронхов) было $99,8 \pm 25,4$ дня после операции. По нашим данным, факторами риска развития стенозов стали длительная искусственная вентиляция легких у реципиента в послеоперационном периоде, наличие инфекционного поражения трахеобронхиального дерева. При этом было отмечено статистически не значимое влияние донорских факторов на риск развития данного осложнения.

Бужирование бронхов с помощью баллонной дилатации и электрокоагуляционного рассечения рубцов в сочетании со стентированием бронхов или без него, по данным литературы, в настоящее время является одним из основных методов лечения стенотических поражений бронхов после трансплантации легких. При этом стентированию чаще подвергались стенозы крупных бронхов, обычно в области анастомоза, частота которых, по данным литературы, достигает 40%. Применение стентов также не способствует решению данной проблемы, так как их удаление может привести к рестенозу в течение года, а длительное наличие инородного тела в бронхах является дополнительным фактором риска инфекционных осложнений. Также в 5–27% случаев происходит миграция стентов, что требует коррекции их положения с применением общей анестезии. По нашим данным, бужирование с помощью баллонных дилататоров и электрокоагуляционное рассечение рубцов показало свою клиническую эффективность в восстановлении дыхания, но с высокой частотой рестенозов: 100% после первого бужирования и 80% – после второго. Применение

нитиолового стента связано с высоким (75%) риском дистальной миграции с формированием рестеноза и инфекционным осложнением.

Учитывая, что эверолимус обладает эффектом ингибирования пролиферативного сигнала, нами была предпринята предварительная попытка использования данного иммуносупрессивного препарата у реципиентов трансплантированных легких со стенозами бронхов как дополнение к эндоскопическому лечению. Отмечено, что поддержание концентрации эверолимуса в крови реципиентов на уровне от 5 до 8 нг/мл снизило частоту рестенозов в абсолютных значениях, но без статистической доказанности, что требует дополнительного изучения влияния данного препарата и накопления опыта.

12. Дизайн оказания медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией

12.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры

Основным параметром, оцениваемым в ходе клинической апробации метода комплексного лечения стенозов бронхов после трансплантации легких, является клиническое излечение пациента, то есть клинико-инструментальная картина свидетельствующая об отсутствии сужения воздухоносных путей трансплантированных легких и отсутствие рецидивов этих сужений. Соответственно основными параметрами являются:

- удовлетворительные просветы бронхов трансплантированных легких, оцененные по данным компьютерной томографии и/или данным фибробронхоскопии;
- восстановление функции внешнего дыхания, оцениваемую по наличию жалоб у пациента на одышку и/или шумное дыхание и/или наличие кашля с затрудненным отхождением мокроты.

Дополнительными оцениваемыми параметрами являются:

- функция легочных трансплантатов, оцениваемая по данным газового анализа артериальной крови, данным спирометрии, рентгенографии или компьютерной томографии;
- иммунологическая безопасность, то есть отсутствие клинической картины острого или хронического отторжения легочных трансплантатов;
- инфекционная безопасность, то есть отсутствие признаков острой или хронической инфекции дыхательных путей или иной локализации на фоне комплексного лечения стенозов бронхов после трансплантации легких;
- отсутствие осложнений терапии эверолимусом, в первую очередь таких как: пневмонит, острая почечная недостаточность, панцитопения.

12.2. Описание дизайна клинической апробации

Это нерандомизированное проспективное открытое исследование, посвященное клинической апробации метода оказания медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов трансплантированных легких, который подразумевает оценку результатов комбинированного: эндоскопического (реканализация просвета бронхов с/без эндобронхиального стентирования) и терапевтического (назначение эверолимуса) – оцениваемого по результату (восстановление проходимости бронхов трансплантированных легких) и отсутствию рецидивов стенотического поражения бронхов.

Планируется в течение 3 лет пролечить не менее 12 пациентов с диагнозом: Дисфункция легочных трансплантатов: стенозы бронхов трансплантированных легких (МКБ-10: T86.8, T98.3)

Этапы клинической апробации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Этапы клинической апробации и контрольные обследования

Контрольные обследования	Этапы КЛАП	Сроки учета результатов
Амбулаторный		
КО1	Выявление и отбор пациентов в клиническую апробацию (обследование)	1-2 дня
Стационарный		
КО2	Предоперационное обследование	2-3 дня до эндоскопической реканализации просвета бронхов
КО3	Периоперационные данные	После окончания операции эндоскопической реканализации просвета бронхов
КО4	Послеоперационный контроль-1	7-10 дней после операции
КО5	Послеоперационный контроль-2	При выписке пациента
Амбулаторный		
КО6	Период контрольного наблюдения	1 неделя после операции
КО7		2 неделя после операции
КО8		через 1 месяц после операции

Ниже представлен план клинического обследования пациента при каждом контрольном обследовании.

КО1 – Выявление и отбор пациентов в клиническую апробацию

Проводится врачом-терапевтом и/или врачом торакальным хирургом.

На основании жалоб пациента (одышка, кашель, эпизоды свистящего дыхания, данные физикального осмотра) и данные дополнительного обследования: компьютерной томографии органов грудной клетки и/или данных фибробронхоскопии – уточняется наличие стеноза бронхов у реципиента легких.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

Контроль критериев включения в клиническую апробацию – после чего принятие решения о включении пациента в исследование.

КО2 – Предоперационное обследование

Проводится лечащим врачом, торакальным хирургом и/или врачом-терапевтом, которое включает в себя комплексное обследование пациента с проведением при необходимости консультации дополнительных специалистов.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

Принимается предварительное решение о характере и методе эндоскопической реканализации просвета бронхов, условиях проведения операции – рентген-операционная или обычная операционная.

КО-3 – Периоперационные данные

Операция – эндоскопической реканализации проводится врачом эндоскопистом и/или врачом торакальным хирургом, имеющим опыт подобных операций. Интраоперационно проводится видео (и при необходимости запись рентген данных) фиксация операции.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

Интраоперационно принимается решение о необходимости дополнительного воздействия на область стеноза бронхов – электрокоагуляционное рассечение рубцов, лазерная или аргоноплазменная коагуляция, стентирование зоны стеноза.

КО-4 – Послеоперационный контроль-1.

После операции проводится профилактика инфекционных осложнений, противовоспалительная, противоотечная и ингаляционная терапия. Принимается решение о назначении препарата эверолимус в стартовой дозировке 0,75 мг 2 раза в день.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

КО-5 – Послеоперационный контроль-2.

Перед выпиской пациента проводится рентгенологический и/или эндоскопический контроль просветов бронхов, контроль достижения целевого уровня концентрации эверолимуса (5-8 нг/мл), коррекция базовой иммуносупрессии, учитывается клинический статус пациента.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

КО-6, КО-7, КО-8 – Период контрольного наблюдения.

Проводится врачом-терапевтом и/или врачом торакальным хирургом в установленные сроки, при невозможности проведения Контрольных обследований – уточняется причина.

Исследования проводятся в соответствии с перечнем Индивидуального плана (таблица 2).

Таблица 2. Индивидуальный план обследования пациентов

Исследования	Контрольные обследования						
	КО-1	КО-2	КО-3	КО-4	КО-5	КО-6	КО-7,8
Клинический статус пациента	+	+	-	+	+	+	+
Жалобы	+	+	-	+	+	+	+
Клинический осмотр	+	+	-	+	+	+	+
Степень одышки	+	+	-	+	+	+	+
Пальцевая пульсоксиметрия	+	+	+	+	+	+	+
Газовый анализ крови	-	+	+	-	+	-	-
Общий анализ крови	+	+	-	+	+	+	+
Развёрнутый биохимический анализ крови	+	+	-	+	+	+	+
СРБ	+	+	-	+	+	+	+
Коагулограмма	-	+	-	-	+	-	-
Группа крови, резус-фактор	-	+	-	-	-	-	-
Маркеры РВ, ВИЧ, гепатитов В и С	-	+	-	-	-	-	-
Спирометрия	+	+	-	-	+	-	+
Рентгенография (обзорная) ОГК	+	+	-	+	+	-	+
МСКТ ОГК	+	-	-	-	-	+	-
Фибробронхоскопия	-	+	+	+	-	-	-
Интраоперационные осложнения	-	-	+	-	-	-	-
Инфекционные осложнения	+	+	-	+	+	+	+
Иммунологические осложнения (отторжение)	+	+	-	+	+	+	+
Рецидив стеноза бронха	-	-	-	+	+	+	+
Концентрация такролимуса/циклоспорина	+	+	-	+	+	+	+

в периферической крови (C0)							
Концентрация эверолимуса в периферической крови (C0)	-	-	-	+	+	+	+

12.3. Описание метода, инструкция по его проведению

Подтверждение диагноза – по данным фибробронхоскопии, если не была выполнена на амбулаторном этапе.

Диагностика осложнений стенотического поражения бронхов трансплантированных легких – по данным компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки (наличие обтурационной пневмонии, постстенотических бронхоэктазов); по данным микробиологического исследования смыва с бронхов (наличие бактериальной или грибковой колонизации дыхательных путей).

Реканализация просвета стенозированных бронхов – операция в условиях общей анестезии путем ригидной и/или фибробронхоскопии с баллонной дилатацией (преимущественно для верхнедолевых бронхов и сегментарных бронхов) и/или бужированием тубусами ригидного бронхоскопа (преимущественно для промежуточного или нижнедолевых бронхов). При необходимости (бронхомалация в области стеноза) – выполнение стентирования зоны поражения с применением нитиноловых саморасправляющихся или силиконовых (по типу Дюмона) эндобронхиальных стентов. Проведение в послеоперационном периоде комплексной (профилактической или лечебной) противомикробной терапии, основанной на данных клинической картины и данных микробиологического исследования мокроты или смыва с бронхов. Назначение в послеоперационном периоде терапии эверолимусом: стартовая дозировка препарата 0,75 мг внутрь 2 раза в день. С контролем концентрации препарата в крови – до достижения целевого уровня 5-8 нг/мл. После достижения целевого уровня – коррекция базовой иммуносупрессии пациента: отмена препаратов микофеноловой кислоты, снижение дозировки кальциейриновых ингибиторов (такролимус, циклоспорин) на 50%. Подтверждение восстановления просвета стенозированных бронхов по данным контрольной фибробронхоскопии. Подтверждение положительной динамики лечения осложнений стенозов бронхов (бронхит, пневмония, бронхоэктазы) по данным комплексной клинико-инструментальной диагностики (лабораторный контроль маркеров воспаления, данные спирометрии, данные рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки).

Наблюдение пациента в течение 1 месяца после проведенного лечения (реканализации просвета стенозированных бронхов или после удаления эндобронхиального стента) на фоне продолжающейся терапии эверолимусом с регулярным контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень 5-8 нг/мл). Оценка просвета бронхов по данным клинического обследования, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и (при необходимости) контрольной фибробронхоскопии.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов, описание последовательности и продолжительности всех периодов

Стационарный этап – не 14 дней госпитализации.

Амбулаторный этап наблюдения после реканализации и назначения терапии эверолимусом – 1 месяц.

Конечная точка – отсутствие рецидива бронхиальных стенозов после проведенного эндоскопического лечения в комбинации с назначением эверолимуса.

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

Данные амбулаторного наблюдения фиксируются в амбулаторной карте пациента.
Данные стационарного лечения пациента фиксируются в истории болезни и в итоговом выписном эпикризе.

Данные контрольных обследований фиксируются в Индивидуальной карте пациента.

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

13. Критерии включения пациентов

- Возраст – любой;
- Реципиент после трансплантации легких (одно или двусторонней) в сроке более 3 месяцев после операции;
- Наличие у пациента стенозов бронхов в трансплантированных легких, подтвержденных по данным компьютерной томографии и/или фибробронхоскопии.

14. Критерии невключения пациентов

- Ранний послеоперационный период после трансплантации легких (менее 3 месяцев после операции);
- Индивидуальная непереносимость препарата эверолимус.

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

Необходимость отмены препарата эверолимус, в связи с развитием нежелательных побочных эффектов, в первую очередь таких как: пневмонит, облитерирующий бронхиолит, острая почечная недостаточность, протеинурия, тяжелая панцитопения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид оказания медицинской помощи: клиническая апробация метода оказания медицинской помощи;

Форма медицинской помощи: плановая;

Условия оказания медицинской помощи: стационарно или амбулаторно, в зависимости от этапа клинической апробации.

17. Перечень медицинских услуг

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1	1
V01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-эндоскописта	0,8	1
V01.037.001	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога	0,5	1
V01.049.001	Прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга первичный	1	1
V01.049.003	Ежедневный осмотр врачом-торакальным хирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	13
V01.017.001	Прием (консультация) врача-клинического фармаколога	0,7	2
V01.037.003	Ежедневный осмотр врачом-пульмонологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	0,3	10
V01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	1
V03.003.002	Комплекс исследований предоперационный для проведения экстренного оперативного вмешательства	0,5	1
V03.003.003	Комплекс исследований при проведении искусственной вентиляции легких	1	1

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A09.05.044	Исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,1	1
A26.05.005	Микробиологическое исследование крови на грибы	0,1	1

A26.05.007	Микробиологическое исследование крови на облигатные анаэробные микроорганизмы	0,1	1
A26.05.017	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	1	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1	1
	Реакция Вассермана (РВ)	1	1
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	2
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	1
A26.09.029	Микробиологическое исследование мокроты на грибы	1	1
A26.09.030	Микробиологическое исследование лаважной жидкости на грибы	1	1
V03.005.004	Исследование коагуляционного гемостаза	1	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	5
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	5
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	3
	КЩС артериальной или венозной крови	1	5
A26.30.007	Определение метаболитов грибов (галактоманнан) в БАЛ и крови	1	1

Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.09.001	Бронхоскопия	1	3
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,1	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	0,1	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,1	1
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	0,1	1
A05.10.001	Регистрация электрической активности проводящей системы сердца	1	1
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	2
A06.09.007	Рентгенография легких	1	5
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж (БАЛ)	1	1

A11.09.008	Биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии	0,1	1
A11.09.009	Эндобронхиальное введение лекарственных препаратов при бронхоскопии	0,1	1
V03.037.002	Комплекс исследований для диагностики легочной недостаточности	0,5	1
V03.003.006	Мониторинг основных параметров жизнедеятельности пациента во время проведения анестезии	1	1

Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A19.09.001	Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы	0,3	3
A21.09.002	Массаж при хронических неспецифических заболеваниях легких	0,3	3
V02.003.001	Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	0,5	1
V02.003.002	Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся на искусственной вентиляции легких	0,5	1
V02.057.001	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	1	1

Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A16.09.011	Искусственная вентиляция легких	1	1
A16.09.011.002	Неинвазивная искусственная вентиляция легких	0,8	1
A16.09.011.003	Высоочастотная искусственная вентиляция легких	0,3	3
A22.09.003	Эндоскопическая лазерная хирургия при заболеваниях бронхов	0,8	1
A16.08.029	Реканализация трахеи (и бронхов)	1	1
A16.09.030	Эндоскопическое стентирование бронха	0,8	1

Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A11.09.007	Ингаляционное введение лекарственных препаратов и кислорода	1	14
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1	2
A11.12.012	Катетеризация артерий конечностей	0,3	2
A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови	0,1	1
A19.09.002	Дыхательные упражнения дренирующие	1	14
A20.09.001	Респираторная терапия	1	14

18. Лекарственные препараты и медицинские изделия

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
A02BA	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов		1			
		Фамотидин		мг	40	1200
A02BC	Ингибиторы протонного насоса		0,66			
		Омепразол		мг	40	1200
A03AA	Синтетические антихолинергические средства, эфиры с третичной аминогруппой		0,33			
		Мебеверин		мг	400	2000
A03AD	Папаверин и его производные		0,33			
		Дротаверин		мг	120	480
A03FA	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта		1			
		Метоклопрамид		мг	80	800

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
A06AD	Осмотические слабительные средства		0,5			
		Лактулоза		мл	15	75
A09AA	Ферментные препараты		0,8			
		Панкреатин		ЕД	100000	2000000
A10AB	Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения		0,25			
		Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]		ЕД	24	144
A12AA	Препараты кальция		0,5			
		Кальция глюконат		мг	2000	20000
A12BA	Препараты калия		0,5			
		Калия хлорид		мг	800	4000
A12CX	Другие минеральные вещества		1			
		Калия и магния аспарагинат		мл	1000	18000
B01AB	Группа гепарина		0,4			
		Гепарин натрия		ЕД	20000	100000
		Эноксапарин натрия		мг	20	200
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы		0,3			
		Апротинин		КИЕ	200000 0	4000000
B02BD	Факторы свертывания крови		0,2			
		Факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации		МЕ	4000	8000
		Эптаког альфа [активированный]		мг	4,8	9,6

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
B03AB	Пероральные препараты трехвалентного железа		0,3			
		Железа [III] гидроксид полимальтозат		мг	300	18000
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,4			
		Альбумин человека		мл	200	1200
		Гидроксиэтилкрахмал		мл	500	2000
B05BA	Растворы для парентерального питания		0,1			
		Жировые эмульсии для парентерального питания		мл	500	7500
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс		1			
		Декстроза+Калия хлорид+Натрия хлорид+Натрия цитрат		мл	400	4000
		Калия хлорид+Натрия ацетат+Натрия хлорид		мл	400	4000
		Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат]		мл	400	4000
B05CB	Солевые растворы		0,5			
		Натрия хлорид		мл	600	12000
B05XA	Растворы электролитов		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
		Натрия гидрокарбонат		мг	400	4000
C01AA	Гликозиды наперстянки		0,1			
		Дигоксин		мг	0,5	1,5
C01BB	Антиаритмические препараты, класс IB		0,3			
		Лидокаин		мг	600	1200
C01CA	Адренергические и дофаминергические средства		0,7			
		Добутамин		мг	750	6000
		Допамин		мг	600	6000
		Норэпинефрин		мг	8	48
		Фенилэфрин		мг	10	60
		Эпинефрин		мг	1	3
C01DA	Органические нитраты		0,1			
		Нитроглицерин		мг	10	100
C02AC	Агонисты имидазолиновых рецепторов		0,1			
		Моксонидин		мг	400	2400
C03CA	Сульфонамиды		1			
		Фуросемид		мг	80	800
C03DA	Антагонисты альдостерона		0,2			
		Спиронолактон		мг	400	2400
C07AA	Неселективные бета-адреноблокаторы		0,2			
		Пропранолол		мг	5	20
C07AB	Селективные бета-адреноблокаторы		0,1			
		Атенолол		мг	100	6000
C08CA	Производные дигидропиридина		0,2			
		Нифедипин		мг	50	9000
C08DA	Производные фенилалкиламина		0,8			
		Верапамил		мг	40	120
C09AA	Ингибиторы АПФ		0,5			
		Лизиноприл		мг	5	120

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
		Эналаприл		мг	20	1200
D11AH	Иммунодепрессивное средство		1			
		Такролимус		мг	8	240
	Иммунодепрессивное средство		1			
		Эверолимус		мг	6	84
H02AB	Глюкокортикоиды		1			
		Метилпреднизолон	1	мг	500	2500
		Метилпреднизолон		мг	12	360
		Дексаметазон		мг	8	80
		Будесонид		мг	1	28
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,5			
		Амоксициллин+[Клавулановая кислота]		мг	3600	36000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		1			
		Цефтазидим		мг	4000	40000
		Цефтриаксон		мг	2000	20000
J01DE	Цефалоспорины 4-го поколения		0,5			
		Цефепим		мг	2000	20000
J01DH	Карбапенемы		1			
		Имипенем+[Циластатин]		мг	3000	30000
		Меропенем		мг	3000	30000
J01FA	Макролиды		1			
		Азитромицин		мг	500	5000
J01GB	Другие аминогликозиды		1			
		Амикацин		мг	1000	10000
		Тобрамицин		мг	500	5000
J01MA	Фторхинолоны		1			
		Левофлоксацин		мг	1000	10000
		Ципрофлоксацин		мг	1000	10000
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
		Ванкомицин		мг	2000	20000
J01XX	Прочие антибактериальные препараты		0,5			
		Линезолид		мг	1200	12000
J02AC	Производные триазола		0,8			
		Вориконазол		мг	400	24000
		Флуконазол		мг	150	3000
		Флуконазол		мг	200	2000
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы		0,8			
		Валганцикловир		мг	900	6300
		Ганцикловир		мг	500	10000
L04AA	Селективные иммунодепрессанты		1			
		Микофенолата мофетил		мг	2000	180000
		Микофеноловая кислота		мг	1440	129600
L04AD	Ингибиторы кальциневрина		0,1			
		Циклоспорин		мг	400	36000
M01AC	Оксикамы		0,1			
		Лорноксикам		мг	12	48
M01AE	Производные пропионовой кислоты		0,7			
		Кетопрофен		мг	300	1500
M03AC	Другие четвертичные аммониевые соединения		1			
		Пипекурония бромид		мг	32	64
		Рокурония бромид		мг	150	300
N01AB	Галогенированные углеводороды		1			
		Севофлуран		мл	100	100
N01AF	Барбитураты		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
		Тиопентал натрия		мг	1000	1000
N01AH	Опиоидные анальгетики		0,5			
		Тримеперидин		мг	80	600
N01AX	Другие препараты для общей анестезии		0,451			
		Кетамин		мг	100	300
		Натрия оксибутират		мг	10000	10000
		Пропофол		мг	2000	2000
N01BB	Амиды		1			
		Бупивакаин		мг	5	10
		Ропивакаин		мг	200	400
N02AX	Анальгетики со смешанным механизмом действия		0,5			
		Трамадол		мг	200	400
N05AD	Производные бутирофенона		0,549			
		Дроперидол		мг	10	20
N05BA	Производные бензодиазепина		0,5			
		Диазепам		мг	10	120
N05BB	Производные дифенилметана		1			
		Гидроксизин		мг	100	200
N05CD	Производные бензодиазепина		0,5			
		Мидазолам		мг	20	40
N07AA	Антихолинэстеразные средства		1			
		Неостигмина метилсульфат		мг	45	90
R03AC	Селективные бета2-адреномиметики		1			
		Сальбутамол		мг	0,4	2,4
R03DA	Ксантины		0,1			
		Аминофиллин		мг	480	9600
R05CB	Муколитические препараты		1			
		Ацетилцистеин		мг	600	12000
R06AC	Замещенные этилендиамины		0,8			
		Хлоропирамин		мг	20	200

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД	СКД
R06AE	Производные пиперазина		0,2			
		Цетиризин		мг	10	210
R06AX	Другие антигистаминные средства системного действия		0,2			
		Лоратадин		мг	10	70
V06DE	Аминокислоты, углеводы, минеральные вещества, витамины в комбинации		0,5			
		Аминокислоты для парентерального питания+Прочие препараты		мл	500	6000

Кровь и ее компоненты

Наименование компонента крови	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. изм.	ССД**	СКД***
Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза, карантинизированная	0,1	мл	200	400
Эритроциты с удаленным лейкоцитомбоцитарным слоем	0,1	мл	250	750

Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека

Код	Наименование вида медицинского изделия	Усредненный показатель частоты предоставления	Среднее количество
6860	Бинт марлевый	1	70
2368	Гель электродный	1	2
4185	Игла инсулиновая	0,5	50
6897	Катетер для внутривенных вливаний однократного применения	1	14
6037	Катетер подключичный	1	5
1693	Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	0,1	1
6859	Катетер центральный венозный однократного применения	1	14

Код	Наименование вида медицинского изделия	Усредненный показатель частоты предоставления	Среднее количество
4801	Катетер эндобронхиальный и эндотрахеальный полимерный	1	4
6950	Клинок ларингоскопический	1	1
6922	Набор пункционный	0,1	2
6880	Пеленка однократного применения	1	60
6890	Перчатки хирургические однократного применения	1	5
6865	Салфетка стерильная	1	10
6951	Салфетки гигиенические	1	10
1244	Системы (устройство) для переливания крови и растворов	0,1	1
1186	Трубка интубационная	1	1
6061	Фильтр воздушный	1	1
5712	Шланг для ИВЛ	1	1
5614	Шланг дыхательный	1	1
5797	Шприц инсулиновый однократного применения	0,2	50
5760	Шприц медицинский инъекционный однократного применения	1	300
	Эндоскопический игольчатый папилотом	1	1
	Петля электрокоагуляционная эндоскопическая	1	1
	Баллонные дилататоры различных диаметров	1	1
	Инфлятор для баллонных дилататоров	1	1
	Стент нитиноловый самораскрывающийся различных диаметров и длин	0,5	1
	Стенты силиконовый эндобронхиальный различных диаметров и длин	0,5	1

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	0,3	14
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)	0,7	14

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Основным критерием эффективности, оцениваемым в ходе клинической апробации метода комплексного лечения стенозов бронхов у пациентов после трансплантации легких, является результат лечения стенозов бронхов трансплантированных легких, то есть отсутствие рецидивов сужения бронхов после проведенной эндоскопической реканализации на фоне продолжающейся терапии эверолимусом.

Дополнительными критериями эффективности являются:

- отсутствие дыхательной недостаточности;
- отсутствие инфекционных осложнений со стороны бронхо-легочной системы;
- отсутствие иммунологических осложнений после коррекции иммуносупрессивного протокола с добавлением препарата эверолимус.

20. Перечень критериев дополнительной значимости

Улучшение показателей выживаемости реципиентов легких.

Улучшение качества жизни реципиентов легких.

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

Срок окончательной обработки данных клинической апробации – 1 месяц с момента окончания стационарного лечения последнего пациента, включенного в клиническую апробацию.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов

Для статистической обработки полученных данных будут использованы традиционные для медико-биологических исследований методы. Статистически значимыми различия будут считаться при $P < 0,05$.

Группировку данных и математические расчеты производили в компьютерной программе электронных таблиц Microsoft Excel: mac 2011.

23. Планируемое число пациентов

В клиническую апробацию планируется включить 12 пациентов:

2018 год – 3 пациента; 2019 года – 4 пациента; 2020 год – 5 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

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

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 и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 887,00 тыс. рублей. В протокол будет включено 12 пациентов.

2018 г. – 3 пациента, стоимость 2 661,00 тыс. рублей.

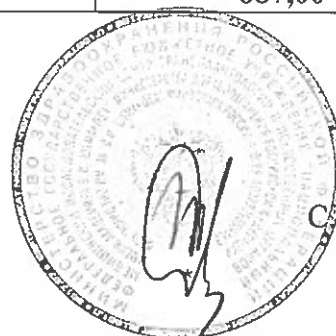
2019 г. – 4 пациента, стоимость 3 548,00 тыс. руб.

2020 г. – 5 пациентов, стоимость 4 435,00 тыс. руб.

Общая стоимость протокола за 2018-2020 гг. 10 644,00 тыс. руб.

Расчет метода оказания медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией	
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	200,00
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	567,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	20,00
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)	100,00
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	50,00
Итого:	887,00

Директор ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России
академик РАН



С. В. Готье

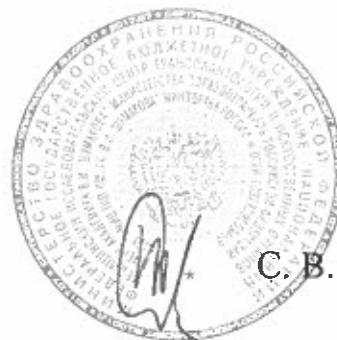
Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациентов при апробации метода оказания медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией

Исследования	Контрольные обследования						
	КО-1	КО-2	КО-3	КО-4	КО-5	КО-6	КО-7,8
Клинический статус пациента	+	+	-	+	+	+	+
Жалобы	+	+	-	+	+	+	+
Клинический осмотр	+	+	-	+	+	+	+
Степень одышки	+	+	-	+	+	+	+
Пальцевая пульсоксиметрия	+	+	+	+	+	+	+
Газовый анализ крови	-	+	+	-	+	-	-
Общий анализ крови	+	+	-	+	+	+	+
Развёрнутый биохимический анализ крови	+	+	-	+	+	+	+
СРБ	+	+	-	+	+	+	+
Коагулограмма	-	+	-	-	+	-	-
Группа крови, резус-фактор	-	+	-	-	-	-	-
Маркеры РВ, ВИЧ, гепатитов В и С	-	+	-	-	-	-	-
Спирометрия	+	+	-	-	+	-	+
Рентгенография (обзорная) ОГК	+	+	-	+	+	-	+
МСКТ ОГК	+	-	-	-	-	+	-
Фибробронхоскопия	-	+	+	+	-	-	-
Интраоперационные осложнений	-	-	+	-	-	-	-
Инфекционные осложнения	+	+	-	+	+	+	+
Иммунологические осложнения (отторжение)	+	+	-	+	+	+	+
Рецидив стеноза бронха	-	-	-	+	+	+	+
Концентрация такролимуса/циклоsporина в периферической крови (C0)	+	+	-	+	+	+	+
Концентрация эверолимуса в периферической крови (C0)	-	-	-	+	+	+	+

Согласие
на опубликование протокола клинической апробации
на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Настоящим ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России дает согласие на публикацию протокола «**Оказание медицинской помощи реципиентам легких со стенозами бронхов путем комбинации методов эндоскопической реканализации с лекарственной терапией**» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России
академик РАН



С. В. Готье