

2018 - 28 - 1

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 медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская д. 70
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Мельниченко Владимир Ярославович, доктор медицинских наук, профессор Заведующий отделением гематологии, противоопухолевой лекарственной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России MelnichenkoVY@pirogov-center.ru +7 (499) 464-03-03
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики и реабилитации	Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ+аутоТГСК)
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	60, из них в 2018 году 10, в 2019 - 25, в 2020 - 25.

- Приложение: 1. Протокол клинической апробации на 22 л., только в адрес;
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 18 л., только в адрес;
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» на 1 л., только в адрес.

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

«28» февраля 2018 г.

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

Идентификационный №	
Дата	

I. Паспортная часть

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

Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ+аутоТГСК).

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России), 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская д. 70.

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

Карпов Олег Эдуардович – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Замятин Михаил Николаевич – профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебным и научно-образовательным вопросам ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод предназначен для оказания специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом (РС) и предусматривает ряд последовательных этапов стационарного лечения: мобилизацию и заготовку стволовых кроветворных клеток с их последующей криоконсервацией, проведение иммуносупрессивной терапии высокими дозами циклофосфамида в комбинации с ритуксимабом и трансплантацию аутологичных клеток на фоне терапии поддержки.

В отличие от стандартных методов лечения данный метод обеспечивает длительный иммуномодулирующий эффект, позволяющий получить и поддерживать длительную устойчивую ремиссию у 85% больных в течение 5-ти и более лет. Метод разрешен к применению в клинической практике,

подтвердил свою эффективность и безопасность, однако до настоящего времени не включен в стандарт лечения и, вследствие высокой цены, остается в нашей стране недоступным для большинства пациентов, нуждающихся в его использовании. Клиническая апробация предназначена для оказания помощи больным РС, а также для подготовки стандарта использования этого метода в практическом здравоохранении.

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

Рассеянный склероз - хроническое демиелинизирующее, аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, в основе которого лежит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для активированных Т-лимфоцитов периферической крови с последующим повреждением миелина в центральной нервной системе, приводящее к прогрессирующему нарастанию неврологического дефицита и инвалидизации больных.

Заболевание поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста и наиболее часто возникает в возрасте 20-40 лет. РС встречается с частотой 10-60 на 100 тыс. населения в год. Прогрессирующее течение, несмотря на проводимое стандартное лечение, неизбежно приводит к утрате способности к физическому самообслуживанию, нарушению интеллекта являющихся причиной глубокой инвалидизации у 90% больных в работоспособном и молодом возрасте. Существующие методы фармакотерапии имеют ограниченный и временный эффект особенно у пациентов с прогрессирующим течением РС. Высокая практическая значимость и нерешенность проблемы лечения РС определяют необходимость проведения клинической апробации методики ВДИТ+аутоТКСК, позволяющей получить длительные устойчивые ремиссии снизить инвалидизацию работоспособной части больных и улучшить их качество жизни.

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

Отличие предлагаемой методики (ВДИТ+аутоТКСК) от стандартной иммуносупрессивной и биологической терапии РС состоит в возможности максимального увеличения дозы иммуносупрессивных препаратов за счет применения трансплантации аутологичных кроветворных стволовых клеток, позволяющих провести полную реконституцию иммунной системы больного. Проведенный в течение 10 лет системный анализ результатов методики (ВДИТ+аутоТКСК) показал, что в 87% случаев удается добиться полной остановки прогрессирования заболевания с длительностью ремиссии более 10 лет, что, по существу, является эквивалентом излечения.

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

Метод применяется при лечении больных РС в течение 10 лет. За это время не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений.

Частыми побочными эффектами ВДИТ + аутоТГСК являются тромбоцитопения и нейтропения (до 25% случаев), слабость, транзиторная алопеция (до 75% случаев), преходящая нейтропеническая лихорадка (до 10% случаев), транзиторное повышение уровня трансаминаз (до 10% случаев), преходящие неврологические дисфункции (до 0,5% случаев), транзиторная энтеропатия (до 5% случаев).

Указанные побочные эффекты носят временный характер и полностью нивелируются к моменту выписки больных из стационара. К симптомам, разрешение которых потребует более длительного времени (от 1 до 6 мес.), относятся слабость и алопеция.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

8.1. Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Новик А.А., Лядов К.В. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний // Российские медицинские вести. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 6-11 (импакт-фактор – 0,304).

8.2. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Бойцов С.А., Лядов К.В. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 10. – С. 949.

8.3. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Лядов К. В., Кузнецов А. Н., Ионова Т. И. Концепция высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях нервной системы // Неврологический журнал. – 2004. - № 3. – С. 44-47 (импакт-фактор – 0,394).

8.4. Fassas A., Nash R. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Multiple sclerosis. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 247-262. (импакт-фактор – 0,304) (импакт-фактор – 2,12).

8.5. Saccardi R., Mancardi G.L., Solari A. et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 6. – P. 2601-2607 (импакт-фактор – 10,42).

8.6. Shevchenko Y., Novik A., Afanas'ev B. et al. Clinical and Quality of Life Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis after High-Dose Chemotherapy + Autologous Stem Cell Transplantation. // Blood. – 2004. – Vol. 104, № 11. – P. 519 (импакт-фактор – 9,782).

8.7. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I., Lyadov K.V., Melnichenko V.Y. Three strategies of high dose chemotherapy (HD-CT) + peripheral stem cell transplantation (PSCT) in multiple sclerosis (MS). // Materials of the 10th Annual ISCT Meeting, Dublin, May 7-10. – 2004. – P. 89.

8.8. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I., Lyadov K.V., Melnichenko V.Y. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation

in autoimmune diseases. // Bone Marrow Transplantation. – 2004. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 346 (импакт-фактор – 3,57).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, Приказом МЗ РФ от 10.07.2015 г. N 433н “Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации” и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

10.1. Цель.

Повысить эффективность лечения больных рассеянным склерозом, дополнив стандартное лечение применением метода высокодозной иммуносупрессивной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток.

10.2. Задачи.

1. Применить в рамках программы клинической апробации метода оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи при рассеянном склерозе высокодозную иммуносупрессивную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток, повысить качество жизни пациентов и продлить время до наступления критической инвалидизации
2. Создать отечественный регистр больных рассеянным склерозом, при лечении которых использовался метод высокодозной иммуносупрессивной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток для динамического наблюдения за состоянием пациентов и анализа динамики течения заболевания.
3. Оценить клиническую ценность, эффективность и безопасность метода высокодозной иммуносупрессивной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В рамках пилотного исследования с 2005 по 2008 г.г. 106 больных различными формами рассеянного склероза получили лечение по программе ВДИТ+аутоТГСК. Демографическая и клиническая характеристика выборки представлена в таблице 1. В группу больных вошло 63 женщины и 43 мужчины; средний возраст - 33 года (диапазон -17-54 года).

ВДИТ+аутоТГСК проведена больным с различными формами и стадиями заболевания (таблица 1). У 38 пациентов была диагностирована вторично-прогрессирующая форма заболевания, у 19 – первично-прогрессирующая, у 4 – прогрессирующе-рецидивирующая и у 45 – рецидивирующе-ремиттирующая. Поддерживающую терапию (митоксантрон) после ВДИТ+ТКСК получали 16 больных.

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Общее число пациентов	106
Пол (мужчины/женщины)	43/63
Средний возраст, годы (диапазон)	33 (17- 54)
Форма заболевания:	
Вторично-прогрессирующая	38 (36%)
Первично-прогрессирующая	19 (18%)
Прогрессирующе-рецидивирующая	4 (4%)
Рецидивирующе- ремиттирующая	45 (42%)
Средняя продолжительность заболевания, годы	5 (0.5 - 24)
Медиана EDSS до трансплантации (диапазон)	4.0 (1.5-8.5)

Эффект лечения оценивали по изменению степени инвалидизации больного и активности заболевания, а также по динамике показателей качества жизни больных.

Программа терапии хорошо переносилась больными. Не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений.

Средний срок наблюдения в группе составил 20 месяцев (от 9 до 47 месяцев). У всех пациентов был зарегистрирован ответ на терапию. Через 6 месяцев после ВДИТ+ТКСК у половины больных (46 человек, 49%) было зарегистрировано клиническое улучшение; у остальных (47 человек, 51%) – стабилизация состояния. Данные магнитно-резонансной томографии с контрастированием до ВДИТ+аутоТГСК имелись у 75 больных; из них у 27 человек очаги накапливали контраст. Через 6 месяцев после лечения у всех больных, которым была выполнена магнитно-резонансная томография, отсутствовали очаги, накапливающие контраст, и не было зарегистрировано появления новых очагов и увеличения размеров старых очагов в головном и спинном мозге. По данным МРТ у всех больных имелось либо улучшение, либо стабилизация процесса.

Через 1 год после ВДИТ+аутоТГСК наблюдалось следующее распределение больных согласно клиническому ответу на лечение: стабилизация заболевания – 17 (30 %) больных, клиническое улучшение – 37 (66%) больных. У двоих больных зарегистрировано клиническое ухудшение (повышение значения индекса EDSS). У 3 больных зарегистрированы рецидивы в течение первого года после ВДИТ+аутоТГСК (без увеличения

индекса EDSS): у 2 больных через 9 мес. после ВДИТ+ТКСК , у 1 больного через 1 год.

В отдаленные сроки после ВДИТ+аутоТГСК у подавляющего большинства больных (более 90%) наблюдали клиническое улучшение или стабилизацию заболевания (Таблица 2). По данным магнитно-резонансной томографии отсутствие активности заболевания зарегистрировано у всех больных с клиническим улучшением или стабилизацией.

Таблица 2

Клиническая эффективность ВДИТ+ТКСК

Ответ на терапию	Число пациентов (%)
Улучшение	23/34 (67%)
Прогрессирование после улучшения	1
Стабилизация	9/34 (26%)
Прогрессирование после стабилизации	1

Выживаемость без прогрессирования заболевания через 3 года после ВДИТ+аутоТГСК составила 97,5%.

Анализ качества жизни больных (общий опросник RAND SF-36, специальный опросник для больных рассеянным склерозом FAMS) и спектра симптомов (опросник CSP-MS-22-SF) проводили до ВДИТ+аутоТГСК и в различные сроки после лечения. Установлено, что показатели качества жизни больных до трансплантации были существенно снижены по большинству шкал физического, психического и социального функционирования. При стратификации до начала лечения было выделено пять групп больных: с отсутствием снижения ИП качества жизни (27%), с незначительным снижением ИП качества жизни (13%), с умеренным снижением ИП качества жизни (3%), со значительным снижением ИП качества жизни (30%) и с критическим снижением ИП качества жизни (27%). Значительное или критическое снижение ИП качества жизни отмечено у большинства больных. Большинство больных испытывали следующие симптомы - слабость, плохую переносимость жары, шаткость походки, ощущение онемения или покалывания, нарушения мочеиспускания и психологические симптомы. Более чем у половины пациентов эти симптомы были значительно выражены (5 и более баллов по шкале от 0 до 10). Через 6 месяцев после ВДИТ+аутоТГСК установлено улучшение показателей физического, психологического и социального функционирования больных РС. Через 1 год после ВДИТ+аутоТГСК зарегистрировано дальнейшее улучшение показателей качества жизни больных. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в отдаленные сроки после ВДИТ+аутоТГСК был следующим: стабилизация – 14 (40%) больных, улучшение – 18 (51%) больных, ухудшение – 3 (9%) больных. После ВДИТ+аутоТГСК отмечено увеличение количества больных, не имеющих снижения ИП качества жизни, и уменьшение количества больных, имеющих критическое снижение ИП качества жизни.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ВДИТ + аутоТГСК является эффективным методом лечения больных с различными формами рассеянного склероза. С помощью данной медицинской технологии у большинства пациентов (более 90%) удастся достичь клинического улучшения или стабилизации течения заболевания, а также обеспечить улучшение качества жизни больных.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации:

12.1.1. Клинический мониторинг:

- оценка степени инвалидизации (шкала EDSS), неврологического статуса (шкала SCRIPPS) до и после ВДИТ +аутоТГСК;
- МРТ головного мозга с контрастированием - однократно до ВДИТ +аутоТГСК;
- иммунологическое обследование - до и после ВДИТ +аутоТГСК;
- оценка качества жизни - до и после ВДИТ +аутоТГСК;

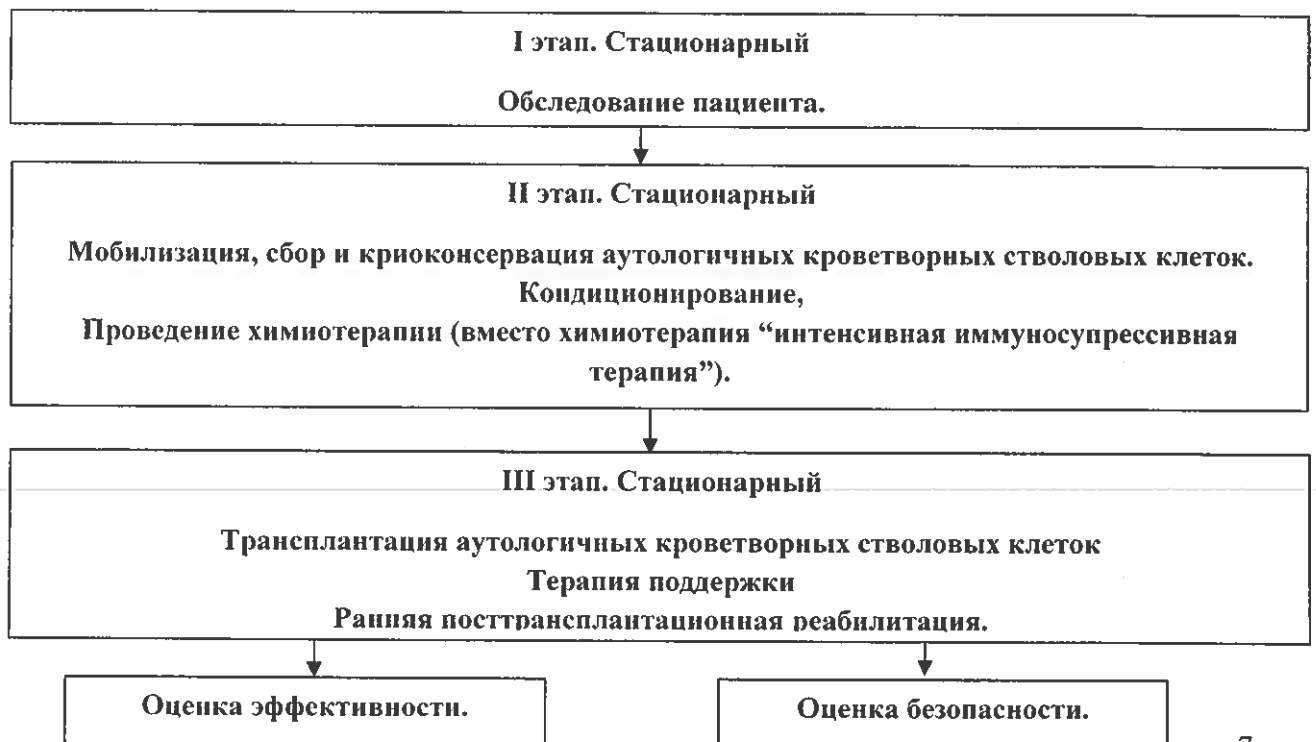
12.1.2. Критерии ответа на лечение:

Клинические:

А. По данным EDSS:

- значительное улучшение – уменьшение EDSS более чем на 1 балл;
- улучшение - уменьшение EDSS на 0,5 баллов по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после ТСКК;
- стабилизация – отсутствие изменений EDSS;
- ухудшение: увеличение EDSS на 1 и более баллов при исходном уровне < 5 баллов, на 0,5 балла - при исходном уровне > 5 баллов.

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

12.3.1. Мобилизация и заготовка СКК:

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) в дозе 10 мкг/кг/сутки в течение 4-х дней. Лейкоцитаферез - 5-й день (при достижении общего количества лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$);

Число процедур лейкоцитафереза определяется количеством CD34+-клеток в продуктах лейкоцитаферезов, которое должно составлять $2-4 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела больного.

12.3.2. Криоконсервация:

Полученный в ходе лейкоцитафереза материал подвергается криоконсервированию с 10% ДМСО. Далее трансплантат хранится в жидком азоте при температуре -180°C до момента его использования.

12.3.3. Высокодозная иммуносупрессивная терапия :

Кондиционирование по программе «Циклофосфамид +Ритуксимаб».

Препарат	Доза	Время введения
Циклофосфамид	50 мг/кг СД 200 мг/кг	Д-5 - Д-2
Ритуксимаб	500 мг/м ²	На Д+10 и Д+15 при нормализации показателей гемограммы, однократно

12.3.4. Трансплантация СКК:

В Д-0 производится размораживание и инфузия СКК. Оттаивание замороженного трансплантата осуществляется в водной бане при температуре 37°C непосредственно перед инфузией. После оттаивания определяется жизнеспособность СКК. Введение взвеси СКК осуществляется внутривенно через центральный катетер на фоне гидратации и премедикации.

12.3.5. Терапия поддержки проводится в течение всего пребывания пациента в стационаре, носит синдромальный характер, направлена на профилактику и лечение тошноты и рвоты, тромбоэмболических и инфекционных осложнений, стимуляцию гемопоэза, коррекцию анемии, тромбоцитопении, поддержание белкового и энергетического баланса.

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

Клиническая апробация будет проводиться в течение 30 дней:

-стационарное обследование пациента –5 дней;

-проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией ауто-ГСК - 20 дней;

- ранняя реабилитация пациента – 5 дней.

В 2018 году планируется провести 10 клинических апробаций, в 2019 году – 25, в 2020 году – 25.

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

Этапы оказания помощи	Стационар	Мобилизация и заготовка СКК Проведение химио-терапии	Трансплантация СКК	Выписка (5 недель, Т-выписка)
Неделя (Н)/День (Д)				
Получение информированного согласия	X	X		
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога	X	X		X
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	X	X	X	X
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	X			
Рентгенография придаточных пазух носа, рентгенография органов грудной клетки	X	X		
УЗИ органов брюшной полости и почек (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки), ЭХО-КГ (эхокардиография)	X			
Спирография	X			
Лабораторные исследования крови общеклинические и биохимические исследования крови, группа крови и резус фактор. Коагулограмма: протромбиновый индекс по Квику, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, МНО. Общий анализ мочи, инфекционная серология, клинико-бактериологические исследования)	X	X	X	X
Иммунный статус	X			X
МРТ одной анатомической области стандартная (головного мозга), МРТ	X			

Этапы оказания помощи	Стационар	Мобилизация и заготовка СКК Проведение химио-терапии	Трансплантация СКК	Выписка (5 недель, Т-выписка)
Неделя (Н)/День (Д)				
одной анатомической области стандартная с контрастным усилением (головного мозга)				
Оценка качества жизни	X			X

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

13. Критерии включения пациентов:

- возраст 18 – 65 лет;
- верифицированный диагноз рассеянного склероза EDSS – 1,0 – 6.5;
- документированное прогрессирование заболевания на фоне стандартной терапии;
- ухудшение EDSS на 1 и более баллов при исходном уровне ≤ 5 баллов, - ухудшение EDSS на 0,5 балла при исходном уровне > 5 баллов).
- появление новых, в том числе Gd+ (гадолиний положительных) очагов на МРТ;
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии;
- отсутствие лечения препаратами интерферона и иммуносупрессантами в последние 3 месяца.

14. Критерии невключения пациентов:

А. Общие:

- декомпенсированная тяжелая органная патология (билирубин > 40 ммоль/л, креатинин $> 0,25$ ммоль/л, PaO₂ < 70 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка $< 50\%$);
- активная инфекция;
- ВИЧ-инфекция;
- активный вирусный гепатит В, С (АЛТ > 2 норм);
- неконтролируемые прочие инфекции;
- резистентность к переливанию тромбоконцентрата;
- беременность и лактация;
- тяжелые психические расстройства;
- другие тяжелые сопутствующие заболевания;
- отказ больного от лечения.

Б. Неврологические:

- ремиттирующий РС с полным восстановлением функций в период ремиссии;

- наличие прогрессирования заболевания со скоростью менее 1 балла EDSS за предшествующий год с одновременным отсутствием накопления контраста (при введении тройной дозы гадолиния) очагами при МРТ.

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

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
- отказ от продолжения лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – специализированная помощь в рамках клинической апробации;

Условия – стационарные;

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Наименование услуги	Количество с учетом кратности
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога	1
Рентгенография придаточных пазух носа	1
Прицельная рентгенография органов грудной клетки	3
Магнитно-резонансная томография головного мозга	3
Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	3
Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
Эхокардиография	1.5
Дуплексное сканирование вен нижних конечностей	1
Флоуметрия дыхания	1
Регистрация электрокардиограммы	2
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	2
Катетеризация подключичной и других центральных вен с использованием туннельного катетера	1
Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
Катетеризация кубитальной и других периферических вен	12
Гемотрансфузия	0.6
Проведение работ по выделению и криоконсервации компонентов крови, гемопоэтических клеток (с расходным материалом)	3
Проведение работ по хранению компонентов крови (в месяц) (1 доза)	0.2
Операция: трансплантация костного мозга	1
Цитаферез гемопоэтических клеток	3
Суточное наблюдение реанимационного пациента	0.4
Общий (клинический) анализ крови	15
Общий (клинический) анализ мочи	5
Общий (клинический) анализ крови развернутый	7
Цитометрия проточная. Оценка количества CD34+клеток с CD45 гейтингом с изотипическими контролями	3
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	5
Исследование уровня креатинина в крови	12
Исследование уровня мочевины в крови	12

Исследование уровня мочевой кислоты в крови	12
Определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза	2
Исследование уровня пресепсина в крови	4
Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	1
Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	2
Исследование уровня прокальцитонина в крови	4
Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	2
Исследование уровня глюкозы в крови	12
Исследование уровня общего билирубина в крови	12
Исследование уровня прямого билирубина в крови	7
Исследование уровня триглицеридов в крови	1
Исследование уровня холестерина в крови	1
Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	7
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	7
Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	2
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	2
Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	2
Исследование уровня железа сыворотки крови	2
Исследование уровня общего белка в крови	2
Исследование уровня ферритина в крови	2
Исследование уровня ионизированного кальция в крови	7
Исследование уровня ионизированного магния в крови	2
Исследование уровня натрия в крови	7
Исследование уровня калия в крови	7
Исследование уровня хлоридов в крови	7

Исследование уровня альбумина в крови	7
Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови	2
Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови	2
Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2
Определение основных групп по системе АВ0	1
Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
Определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител	1
Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1
Исследование лимфоцитов: CD36, CD4, CD8, CD19, CD 16, CD56	2
Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	2
Исследование уровня С3 фракции комплемента	2
Исследование уровня С4 фракции комплемента	2
Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови	2
Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам	3

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

Код	Анатомо-терапевтико-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД	СКД	Способ введения
L01A A01	Анкилирующие средства						
		Циклофосфамид	1	мг	16000	16000	Внутривенно
VO3 AB	Антидот						
		Месна	1	мг	17500	52500	Внутривенно
L01X C02	Иммунодепрессанты						
		Ритуксимаб	1	мг	1000	2000	Внутривенно
L03A A02	Стимуляторы гемопоэза						
		Филграстим (G-CSF)	1	мкг	700	7000	Подкожно
A04A A01	Противорвотные средства						
		Ондансетрон	1	мг	16	80	Внутривенно
B01A B04	Антикоагулянт						
		Дальтепарин	1	МЕ	5000	25000	Подкожно
J01D H02	Карбапенемы						
		Меропенем	0,6	г	2	30	Внутривенно
J01X A01	Гликопептиды						
		Ванкомицин	0,6	г	2	20	Внутривенно
J06B C	Иммуноглобулины						
		Иммуноглобулин G человеческий	1	мл	600	600	Внутривенно

Код	Анатомо-терапевтико-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД	СКД	Способ введения
D07A A01	Глюкокортикостероиды						
		Метилпреднизолон	1	г	2	10	Внутривенно
J02A C01	Противогрибковые средства						
		Флюконазол	1	мг	200	6000	Внутрь
J01M A12	Хинолоны/фторхинолоны						
		Левофлоксацин	1	мг	500	10000	Внутрь
A02B C01	Ингибиторы протонного насоса						
		Омепразол	1	мг	20	400	Внутрь
J01EE 01	Сульфаниламиды						
		Сульфаметоксазол + Триметоприм	1	мг	1920	17280	Внутрь
J05A B01	Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства						
		Ацикловир	1	мг	1200	24000	Внутрь

Специализированные продукты лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:

Наименование	частота приема	объем
Энтеральное питание 200мл	3 р/д	12 л

Используемые биологические материалы:

Наименование	Количество	Частота
Аутологичные гемопоэтические стволовые клетки периферической крови	1	100
Тромбоциты, полученные методом афереза (тромбоцитный концентрат, полученный методом афереза)	1	100

Эритроциты, обедненные лейкоцитами в добавочном растворе (эритроцитная взвесь, обедненная лейкоцитами)	1	10
--	---	----

Медицинские изделия, в том числе имплантируемых в организм человека:

Наименование	Количество
Катетеры для гемодиализа двухпросветные	1
Магистралы для аппаратного забора кроветворных стволовых клеток из периферической крови	3
Маска	30
Перчатки стерильные	30
Колпак шапочка	30
Перчатки нестерильные(уп)	60
Системы для в/в введения	60
Простыня стерильная	10
Пеленка стерильная	5
Салфетка 10*10см	45
Салфетка 7,5х7,5 см	45
Шприц 5 мл	20
Шприц 10 мл	20
Шприц 20 мл	10
Бинты самофиксирующиеся 3,5см х 6м	4
Наклейки для центрального катетера	15
Наклейки для периферического катетера	15

Иное: нет.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности:

Клинические критерии ответа на лечение (по данным EDSS):

- значительное улучшение – уменьшение EDSS более чем на 1 балл;
- улучшение - уменьшение EDSS на 0,5 баллов по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после ТСКК;
- стабилизация – отсутствие изменений EDSS;
- ухудшение: увеличение EDSS на 1 и более баллов при исходном уровне < 5 баллов, на 0,5 балла - при исходном уровне > 5 баллов в течение 1 года.

20. Перечень критериев дополнительной ценности: нет.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности: на каждого больного, включенного в клиническую

апробацию, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности проводится с помощью соответствующих математических и статистических методов при выписке из стационара.

VIII. Статистика

Все пациенты, соблюдавшие условия протокола, то есть, испытуемые, отвечавшие критериям включения и завершившие запланированные периоды клинической апробации в соответствии со всеми значимыми требованиями протокола (за исключением незначительных отклонений, не являющихся четким основанием для исключения), составят группу данных для оценки эффективности. Завершившим исследование будет считаться пациент, полностью прошедший курс лечения методом ВДИТ+АГК.

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, будут описаны числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (SD). Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, будут описаны следующими статистиками: числом пациентов, медианой (Me), нижним квартилем (LQ), верхним квартилем (UQ). Качественные переменные будут охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (процентами). В данном исследовании различия считаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для всех количественных показателей будет проведена оценка нормальности распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка.

Для сравнения двух групп нормально распределенных данных будет использован t -критерий Стьюдента. Перед использованием критерия Стьюдента будет проверена гипотеза о различии дисперсии выборок с помощью критерия Левена. В случае несопоставимости величины дисперсий в группах будет использован t -критерий для выборок с различными дисперсиями.

При сравнении двух групп данных, распределение которых отличается от нормального, будут использованы критерий Манна-Уитни в случае независимых признаков и критерий Вилкоксона для зависимых признаков.

При сравнении групп нормально распределенных данных будет применен однофакторный параметрический дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Шеффе. В случае несоответствия данных нормальному распределению будет применен непараметрический метод Фридмена с дальнейшим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни. Для исключения возникновения

проблемы множественного сравнения будет применена поправка Бонферрони.

При анализе качественных признаков данные будут представлены в виде таблиц сопряженности и проанализированы с помощью критерия Фишера (для таблиц 2x2) и критерия χ -квадрат Пирсона (для других таблиц).

Оценка выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Майера.

Информация, содержащаяся в протоколах, будет введена в компьютерную базу данных вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, будут исправлены. При наличии отклоняющихся данных («выбросов») правильность их измерения и введения в базу данных будет перепроверена. Данные будут проанализированы дважды: с учетом и без учета «выбросов». При устойчивости результатов к «выбросам» будет использован расчет, включающий в себя все имеющиеся значения переменной. При влиянии «выбросов» на исходный результат будут приведены и прокомментированы результаты, полученные как с учетом отклоняющихся данных, так и без них.

Расчет будет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA).

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

Планируемое число пациентов – 60 пациентов. В течение 2018 года планируется провести 10 клинических апробаций, в 2019 году – 25, в 2020 году – 25.

Для оптимального размера выборки было определено количество пациентов 60 и выбран сценарий с высокой вариабельностью основных параметров, позволяющих улучшить показатели индекса EDSS более чем на 15%.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

Объем финансовых затрат определен в соответствии с рекомендованной методикой усреднения фактических, технологически обусловленных расходов медицинских учреждений в соответствии с профилями оказания медицинской помощи.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, были учтены следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, которые были рассчитаны в соответствии с установленной штатной численностью и системой оплаты труда, определенной локальным нормативным актом Центра;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту.

В затраты на общехозяйственные нужды входят затраты Центра, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с реализацией протокола клинической апробации, а именно:

- затраты на коммунальные услуги (за исключением затрат, отнесенных к затратам на содержание имущества), которые определяются исходя из усредненных объемов потребления, приведенных к одному койко-дню пребывания больного, поступившего по протоколу клинической апробации одному на основании фактических объемов потребления за предыдущий год;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного им за счет средств, выделенных ему Министерством здравоохранения Российской Федерации бюджетных средств на приобретение такого имущества, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств, выделенных ему Министерством здравоохранения Российской Федерации бюджетных средств на приобретение такого имущества;
- затраты на оплату услуг связи;
- затраты на транспортные услуги;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги);
- прочие затраты на общехозяйственные нужды (приобретение канцелярских, хозяйственных товаров, приобретение продуктов для питания больных, оплата услуг сторонних организаций, приобретение материалов для текущих хозяйственных целей и др.).

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации определяются в соответствии с объемом, перечнем и кратностью применения медицинских услуг, оказываемых пациентам при проведении клинической апробации метода «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ+аутоТГСК).

Ресурсоемкость проведения клинической апробации метода во многом зависит от используемых лекарственных препаратов, медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, потребляемых в процессе клинической апробации биологических материалов (крови, ее препаратов, гемопоэтических клеток, донорских органов и тканей), а также применяемых видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания. Все применяемые при апробации лекарственные средства, медицинские изделия и материалы зарегистрированы в Российской Федерации в установленном порядке и разрешены к использованию. Лекарственные препараты, медицинские расходные материалы и изделия, а также биоматериалы (кровь), потребляемые в процессе апробации метода (на весь курс в коечном отделении) указаны в разделе 18.

Кроме затрат на медицинские изделия, биоматериалы и лекарственные средства, при апробации используются реактивы, химикаты и другие расходные материалы при проведении исследований, диагностических процедур, что увеличивает сумму медицинских расходов, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу.

В соответствии с методикой распределения финансовых затрат при применении методики усреднения фактических, технологически обусловленных расходов, учитывающих профиль оказания медицинской помощи, объем финансовых средств, необходимых для проведения клинической апробации метода «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ+аутоТГСК)» составил:

	Наименование затрат	Сумма (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	1 071 214,00

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	596 128,51
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	379 970,55
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	261 605,18
	Итого:	2 047 313,06

Общий финансовый объем апробации указанного метода зависит от количества случаев апробации и составляет на трехлетний период 122 838 783.60 руб., в том числе в 2018 г. – 20 473 130.60 руб. (10 случаев), в 2019 г. – 51 182 826.50 руб. (25 случаев), в 2020 г. – 51 182 826.50 руб. (25 случаев).

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

« 20 » февраля 2018 г.
М.П.

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

Приложение 2

**Клиническая апробация:
Применение высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией
аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ+аутоТГСК) у
пациентов с рассеянным склерозом**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Наименование ЛПУ _____

Номер пациента

ФИО пациента

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Правила заполнения регистрационной карты

Карта заполняется только шариковой ручкой черного цвета. В случае отсутствия данных соответствующие поля не заполняются. Нумерация участников должна соответствовать номеру, присвоенному при рандомизации. **Правила внесения исправлений:** зачеркните неверную запись одной горизонтальной чертой так, чтобы неверная запись была читаема, рядом сделайте верную запись, поставьте дату и подпись.

СКРИНИНГ

СКРИНИНГ И ВКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА В ИССЛЕДОВАНИЕ (ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ)

I. Общая информация о пациенте

Дата визита / /

Пол М Ж Возраст участника, полных лет на момент включения

Дата подписания Информированного согласия:

/ / день/мес/год

Рост см

Вес: . кг

II. Информация о заболевании

Дата постановки диагноза: Рассеянный склероз / / день/мес/год.

Форма заболевания (нужное укажите)
 01= Ремиттирующее 02= Вторично-прогрессирующее 03= Прогрессирующее с обострениями 04= Первично-прогрессирующее

Длительность заболевания (лет)

Расширенная шкала инвалидизации (EDSS) (укажите балл)

Оценка неврологического статуса по шкале SCRIPPS

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

III. Органная патология, осложнения.

PaO₂ (мм.рт.ст.)

Фракция выброса левого желудочка (%)

Инфекционная патология (ВИЧ-инфекция): 01 = Вирусный гепатит В 02 = Вирусный гепатит С
03 = Другая
(Указать) _____

ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

- 00 = Балл 0 - Полностью активен, способен выполнять нагрузки, как и до заболевания
- 01 = Балл 1 - Амбулаторный больной, способен выполнять легкую работу
- 02 = Балл 2 - Амбулаторный больной, не способен выполнять никакую работу, сохранена способность к самообслуживанию
- 03 = Балл 3 - Способен к ограниченному самообслуживанию, >50% дневного времени проводит в постели
- 04 = Балл 4 - Не способен к самообслуживанию, полностью прикован к постели или к креслу

IV. Физикальный осмотр

Общеклиническое исследование	Обвести			Указать, если имеется патология
	норма	патология	не выполнено	
Внешний осмотр	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Кожные покровы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Глаза	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Уши, нос, горло	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Голова и шея	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Щитовидная железа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Грудная клетка	легкие	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	сердце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лимфатические узлы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Брюшная полость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мочеполовая система	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Костно-мышечная система (за исключением стоп)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Нервная система	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

V. Лабораторные обследования

ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ КРОВИ				
Анализы выполнялись натощак? Дата отбора крови __ _ / __ _ / __ _ __ _ день/мес/год				
1 = Нет 2 = Да				
Показатель	Единицы	Референтные значения	Результат исследования	Примечание
<i>Общий анализ крови</i>				
Гемоглобин				
Эритроциты				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Лимфоциты				
Моноциты				
Нейтрофилы с/я				
Нейтрофилы п/я				
Эозинофилы				
Базофилы				
СОЭ				
<i>Биохимический и Иммунологический анализ крови</i>				
Общий белок				
Альбумин				
α_2 глобулины				
γ -глобулины				
ЛДГ				
Фибриноген				
СРБ				
Общий билирубин				
Креатинин				
Калий				
Кальций				
CD3 ⁺ - Т-лимфоциты				
CD3 ⁺ CD4 ⁺ - Т-лимфоциты (хелперы/индукторы)				
CD3 ⁺ CD8 ⁺ - Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты)				
Содержание IgM				

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

Содержание IgG				
Содержание IgA				
Циркулирующие иммунные комплексы				

VI. Рентгенография пазух носа

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_| день/мес/год

Результат: Норма

Отклонения

Пожалуйста, укажите детали отклонения:

VII. Рентгенография грудной клетки

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_| день/мес/год

Результат: Норма

Отклонения

Пожалуйста, укажите детали отклонения:

VIII. УЗИ брюшной полости, почек, сердца

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_| день/мес/год

Результат: Норма

Отклонения

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

Пожалуйста, укажите детали отклонения:

IX. Исследование ФВД

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_| день/мес/год

Значение: |__|_|_|_|

X. МРТ головного мозга, спинного мозга (с контрастом)

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_| день/мес/год

Кол-во старых очагов: _____

Накопление контраста в старых очагах:

ДА

НЕТ

Кол-во новых очагов: _____

Накопление контраста в новых очагах:

ДА

НЕТ

Дополнительное описание:

XI. Оценка качества жизни

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента <input type="text"/>
	ФИО пациента <input type="text"/>

НЕ ПРОВЕДЕНО

Дата проведения | | | | | | | день/мес/год

Общий балл: _____

ХII. Соответствие критериям отбора

Критерии включения (отрицательный ответ делает невозможным включение пациента в испытание)	Да	Нет
1. Возраст 18 – 65 лет	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2. Верифицированный диагноз рассеянного склероза EDSS – 1,0 – 6.5	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
3. Документированное прогрессирование заболевания на фоне стандартной терапии: - ухудшение EDSS на 1 и более баллов при исходном уровне ≤ 5 баллов, - ухудшение EDSS на 0,5 балла при исходном уровне > 5 баллов)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
4. Появление новых, в том числе Gd+ (гадолиний положительных) очагов на МРТ	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
6. Отсутствие лечения препаратами интерферона и иммуносупрессантами в последние 3 месяца	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Критерии невключения (положительный ответ делает невозможным включение пациента в испытание)	Да	Нет
1. Ремиттирующий РС с полным восстановлением функций в период ремиссии	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2. Наличие прогрессирования заболевания со скоростью менее 1 балла EDSS за предшествующий год с одновременным отсутствием накопления контраста (при введении тройной дозы гадолиния) очагами при МРТ	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

3. Тяжелая органная патология		
4. Билирубин > 40 ммоль/л	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Креатинин > 0,25 ммоль/л	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
6. PaO ₂ < 70 мм рт. ст.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
7. Фракция выброса левого желудочка < 50%	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
8. Активная инфекция: - ВИЧ-инфекция, - Активный вирусный гепатит В, С (АЛТ > 2 норм), - Неконтролируемые прочие инфекции	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
9. Резистентность к переливанию тромбоконцентрата	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
10. Беременность и лактация	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
11. Тяжелые психические расстройства	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
12. Отказ больного от лечения	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

ХIII. Оценка по критериям соответствия

1. Оценка проведена : <input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет	2. Дата проведения оценки <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
--	--

Врач исследователь / _____ / / /

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ	НЕДЕЛЯ 0 (ВИЗИТ1)
1. Дата визита	<input type="text"/> / <input type="text"/> /20 <input type="text"/>
2. Терапия циклофосфаном с трансплантацией ауто-ГСК	<input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет Дата проведения трансплантации <input type="text"/> / <input type="text"/> /20 <input type="text"/>
3. Оценка общего состояния	Оценка проведена <input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет
4. Оценка по шкале EDSS	<input type="text"/> .
5. Оценка неврологического статуса по шкале SCRIPPS	<input type="text"/>
6. Инфекционные осложнения	<input type="checkbox"/> ₁ Да (указать какие) <input type="checkbox"/> ₂ Нет А) Нейтропеническая лихорадка Б) Локализованная инфекция В) Катетер ассоциированная инфекция Г) Микробиологически верифицированный сепсис: Гр + Гр - Грибковый
7. Длительность агранулоцитоза, дни (< 0, 5 x 10 ⁹ /л)	<input type="text"/> .
8. Длительность тромбоцитопении, дни (< 20 x 10 ⁹ /л)	<input type="text"/> .
9. ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)*	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄
10. Количество перелитых доз тромбоконцентрата (1 доза - 50 x 10 ⁹ клеток)	<input type="text"/> .
11. Количество перелитых доз эритроносодержащих компонентов (1 доза - 250,0 мл)	<input type="text"/> .
12. Длительность госпитализации (выписан на день)	<input type="text"/> .
13. Развитие нежелательных явлений*	<input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

МЕРОПРИЯТИЯ	НЕДЕЛЯ 0 (ВИЗИТ1)
14. Изменения в сопутствующей терапии*	<input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет
15. Завершение терапии *	<input type="checkbox"/> ₁ Да <input type="checkbox"/> ₂ Нет

*ЕСОG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

= Балл 0 - Полностью активен, способен выполнять нагрузки, как и до заболевания

= Балл 1 - Амбулаторный больной, способен выполнять легкую работу

= Балл 2 - Амбулаторный больной, не способен выполнять никакую работу, сохранена способность к самообслуживанию

= Балл 3 - Способен к ограниченному самообслуживанию, >50% дневного времени проводит в постели

= Балл 4 - Не способен к самообслуживанию, полностью прикован к постели или к креслу

16. Оценка токсичности трансплантации (критерии NCI):

Система органов	Степень (Указать)													
	4	3	2	1	0									
Гематологическая														
Печеночная	3A	3B	3C	2A	2B	1	0							
Легочная	3	2A	2B	1A	1B	0								
Тошнота/рвота	3A	3B	2	1A	1B	0								
Диаррея	3A	3B	2A	2B	1	0								
Мукозит	3	2A	2B	1	0									
Кардиальная	3A	3B	3C	2A	2B	2C	2D	2E	1A	1B	1C	0		
Почечная	3A	3B	3C	2A	2B	2C	1A	1B	1C					
Мочевой пузырь	3	2	1A	1B	1C									
ЦНС	3A	3B	3C	3D	3E	3F	2A	2B	2C	2D	1A	1B	1C	0
Периферическая нервная и мышечная системы	3	2	1	0										
Кожа	3	2	1	0										
Аллергия	3A	3B	2A	2B	2C	2D	1A	1B						

17. Лабораторные обследования

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ КРОВИ

Анализы выполнялись натошак? Дата отбора крови / / день/мес/год
 2 = Нет 2 = Да

Показатель	Единицы	Референтные значения	Результат исследования	Примечание
<i>Общий анализ крови</i>				
Гемоглобин				
Эритроциты				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Лимфоциты				
Моноциты				
Нейтрофилы с/я				
Нейтрофилы п/я				
Эозинофилы				
Базофилы				
СОЭ				
<i>Биохимический и Иммунологический анализ крови</i>				
Общий белок				
Альбумин				
α2-глобулины				
γ-глобулины				
ЛДГ				
Фибриноген				
СРБ				
Общий билирубин				
Креатинин				
Калий				
Кальций				
CD3 ⁺ - Т-лимфоциты				
CD3 ⁺ CD4 ⁺ - Т-лимфоциты (хелперы/индукторы)				
CD3 ⁺ CD8 ⁺ - Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты)				
Содержание IgM				
Содержание IgG				
Содержание IgA				

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Циркулирующие иммунные комплексы				
--	--	--	--	--

Врач исследователь / _____ / / /

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

- Выздоровление - 1 балл
- Выраженное улучшение - 2 балла
- Хорошее улучшение - 3 балла
- Умеренное улучшение - 4 балла
- Отсутствие эффекта - 5 баллов
- Рецидив - 6 баллов

Врач исследователь

/ _____ / / /

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

1. Пациент полностью завершил терапию: ₁Да ₂Нет Если Нет, укажите причину

2. **ПРИЧИНА ДОСРОЧНОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ:**

- ₁ Отказ пациента от продолжения лечения.
₂ Прогрессирование заболевания в ходе проводимого лечения.
₃ Появление нежелательных явлений, в том числе серьезных
₄ Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регуляторных медицинских обследований
₅ Иное: _____

Врач исследователь / _____ / / /

Версия 1.0 от
16.02.2018

Номер пациента

--	--	--

ФИО пациента

--	--	--

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Укажите клинический диагноз, дату начала и окончания заболевания

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

Врач исследователь

/ _____ /

--	--

--	--

--	--

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента	<input type="text"/>
	ФИО пациента	<input type="text"/>

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

№№	Препарат и показания	Режим*	Доза	Путь введения	Начало	Окончание
1	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
2	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
3	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
4	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
5	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
6	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается
	Показания					
	Препарат				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> - прием продолжается

Версия 1.0 от
16.02.2018

Номер пациента	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ФИО пациента	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Врач исследователь

/ _____ / / /

Версия 1.0 от 16.02.2018	Номер пациента [][] [][]
	ФИО пациента [][] [][] [][]

РЕГИСТРАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Были ли у пациента осложнения? Да Нет Если «Да», заполните следующую форму:

Осложнение (опишите симптом, заболевание или лаб. изменения)	1.	2.	3.
Дата начала	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год
Дата окончания	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год	[][] [][] [][] [][] День Месяц Год
Тяжесть	<input type="checkbox"/> 1 Легкая <input type="checkbox"/> 2 Средняя <input type="checkbox"/> 3 Тяжелая	<input type="checkbox"/> 1 Легкая <input type="checkbox"/> 2 Средняя <input type="checkbox"/> 3 Тяжелая	<input type="checkbox"/> 1 Легкая <input type="checkbox"/> 2 Средняя <input type="checkbox"/> 3 Тяжелая
Исход	<input type="checkbox"/> 1 Выздоровление <input type="checkbox"/> 2 Улучшение <input type="checkbox"/> 3 Без изменений <input type="checkbox"/> 4 Ухудшение	<input type="checkbox"/> 1 Выздоровление <input type="checkbox"/> 2 Улучшение <input type="checkbox"/> 3 Без изменений <input type="checkbox"/> 4 Ухудшение	<input type="checkbox"/> 1 Выздоровление <input type="checkbox"/> 2 Улучшение <input type="checkbox"/> 3 Без изменений <input type="checkbox"/> 4 Ухудшение

Врач исследователь / _____ / _____ / _____ / _____

**В Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Министерства в сети «Интернет»**

Своим письмом федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России), в лице генерального директора Карпова Олега Эдуардовича, действующего на основании Устава, выражает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации на тему «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДИТ+аутоТГСК)» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

«28» февраля 2018 г.