

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 «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России)
2.	Адрес места нахождения организации	123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, 2
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (499)199-15-67 info@gnck.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод оценки эффективности консервативной терапии болезни Крона на основании лучевых методов диагностики с внутривенным контрастированием.
5.	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	число пациентов - 46 человек в 2018 г. – 10 человек в 2019 г. – 20 человек в 2020 г. – 16 человек

Приложение:

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

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих»
Минздрава России
член-корр. РАН, д.м.н., проф. Шелыгин **О.А.**

«17» февраля 2018г.



(подпись)

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ
АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: «Метод оценки эффективности консервативной терапии болезни Крона на основании лучевых методов диагностики с внутривенным контрастированием» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ
«ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России,
член-корр. РАН, д.м.н., профессор



Ю.А. Шельгин

**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).

Метод оценки эффективности консервативной терапии болезни Крона на основании лучевых методов диагностики с внутривенным контрастированием.

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 "Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.

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

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. – Шелыгин Юрий Анатольевич; заместитель директора по научной работе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, д.м.н. – Фролов Сергей Алексеевич.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Данное исследование спроектировано с целью выявления параметров, оценка которых позволит достоверно судить об эффективности проводимой терапии у пациентов с болезнью Крона и поможет своевременно определить дальнейшую тактику. Данный метод основан на анализе данных лучевых методов диагностики с контрастированием (УЗИ, КТ и МРТ) и их корреляции с клиническими, эндоскопическими и лабораторными параметрами пациентов с различными формами болезни Крона, получающих консервативную терапию.

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

Оценка ответа на консервативную терапию у пациентов с болезнью Крона является наиболее трудным вопросом в связи с тем, что клинические проявления при данном заболевании не коррелируют с активностью воспалительного процесса, а такие угрожающие осложнения, как стриктуры и свищи нередко являются случайной находкой и чаще всего в тех случаях, когда консервативная терапия уже нецелесообразна. Эндоскопические методы, являясь золотым стандартом при язвенном колите, не всегда выполнимы и информативны при болезни Крона. К тому же они являются инвазивными и не применяются рутинно для оценки клинического ответа.

В связи с этим выявление параметров, определяемых при лучевых методах диагностики, достоверно свидетельствующих об активности воспаления в динамике позволит своевременно оптимизировать терапию в случае необходимости и избежать неоправданного выполнения частых эндоскопических исследований в дальнейшем.

6. Новизна метода и отличие его от известных аналогичных методов.

КТ-энтерография с пероральным контрастированием тонкой кишки водой в условиях внутривенного контрастирования (в отличие от рентгенологического исследования тонкой кишки и КТ исследования тонкой кишки с пероральным приемом водорастворимого контрастного вещества) позволит не только выявлять сужение и деформацию кишечной стенки при болезни Крона, но оценивать активность воспалительного процесса и наличие осложнений, в том числе, при динамическом наблюдении.

МР-энтерография с внутривенным мультифазным контрастированием и пероральным заполнением тонкой кишки водой даст возможность оценивать не только активность воспалительного процесса и различные осложнения болезни Крона, но позволит выявлять фиброзные изменения и судить о динамике изменений в процессе лечения больного.

При УЗИ за счет введения контрастного препарата, будет проводиться количественный анализ перфузии кишечника, который по сравнению с субъективной оценкой сокращает зависимость от оператора и служит для более надежного сравнения результатов у больных.

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

Ряд авторов сообщают о повышении кумулятивной эффективной дозы (КЭД) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которым

требуются множественные повторные КТ исследования. Mc Laughlin et al. в исследовании, проведенном в течении 15 лет у пациентов с ВЗК, отметили, что увеличение доли КТ сканирований способствовало повышению кумулятивной эффективной дозы (КЭД) от 46,3% в течении первых 5 лет до 84,7% в течении последних 5 лет. Это повышение было обусловлено ростом доверия к КТ-энтерографии, так как она позволяет диагностировать клинически не выявленные осложнения болезни Крона у значительной части пациентов. Вместе с тем, применение низкодозных протоколов сканирования (не более 6 мЗв за одно КТ исследование) и проведение повторных КТ исследований не ранее, чем через 6 месяцев, позволяют в значительной степени предотвратить повышение кумулятивной дозы.

Побочные эффекты при введении неионных рентгеноконтрастных средств и неионных парамагнитных контрастных средств обычно носят умеренный или легкий характер, обратимы и регистрируются с меньшей частотой, чем при использовании ионных контрастных препаратов. Очень редко (менее 1/1000) развиваются серьезные побочные/угрожающие жизни реакции.

Тщательный сбор аллергоанамнеза и применение премедикации снижают риск развития побочных эффектов.

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

1. И.И. Семенова, И.В. Зароднюк. Роль КТ-энтерографии в диагностике болезни Крона тонкой кишки. Колопроктология. 2016. №1 (55) С. 65-74. Импакт-фактор 0,673
2. А.А. Тихонов, А.В. Горинов, И.В. Зароднюк, И.Л. Халиф, И.И. Дикштейн, Е.С. Королевский. Мультиспиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. №2. С. 19-24. Импакт-фактор 1,217
3. Ziech ML, Lavini C, Bipat S, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in determining disease activity in perianal fistulizing Crohn disease: a pilot study. AJR Am J Roentgenol. 2013 Feb;200(2):W170-7. Импакт-фактор 2.731
4. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, et al. US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Strictureing Crohn Disease. Radiology. 2015 Jun;275(3):889-99. Импакт-фактор 6.867
5. Minordi LM1, Scaldaferrri F, Larosa L, et al. Comparison between clinical and radiological evaluation before

- and after medical therapy in patients with Crohn's disease: new prospective roles of CT enterography. *Radiol Med.* 2015 May;120(5):449-57. Импакт-фактор 1,343
6. Yoon K, Chang KT, Lee HJ. MRI for Crohn's Disease: Present and Future. *Biomed Res Int.* 2015;2015:786802. Импакт-фактор 1,579
 7. Amitai MM, Raviv-Zilka L, Hertz MM. Main Imaging Features of Crohn's Disease: Agreement between MR-Enterography and CT-Enterography. *Isr Med Assoc J.* 2015 May;17(5):293-7. Импакт-фактор 1,013
 8. Rimola J., Rodriguez S., Garcia-Bosch O. et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009.- Vol. 58 (8): 1113-20. Импакт-фактор 14,660
 9. Pilleul F., Godefroy C., Yzebe-Beziat D. et al. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005. - Vol. 29 (8-9): 803-8. Импакт-фактор 3,498
 10. Maccioni F., Bruni A., Viscido A. et al. MR Imaging in Patients with Crohn Disease: Value of T2-versus T1-weighted Gadolinium-enhanced MR Sequences with Use of an Oral Superparamagnetic Contrast Agent 1. *Radiology.* 2006.- Vol. 238 (2): 517-530. Импакт-фактор 6,867
 11. Fiorino G., Bonifacio C., Peyrin-Biroulet L. et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011.- Vol. 17 (5): 1073-80. Импакт-фактор 4,464
 12. Siddiki H.A., Fidler J.L., Fletcher J.G. et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009.- Vol. 193 (1): 113-21. Импакт-фактор 2,731
 13. Solem C.A., Loftus E.V., Jr., Fletcher J.G. et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc.* 2008.- Vol. 68 (2): 255-66. Импакт-фактор 5,369
 14. Turetschek K., Schober E., Wunderbaldinger P. et al. Findings at Helical CT-Enteroclysis in Symptomatic Patients With Crohn Disease: Correlation With Endoscopic and Surgical Findings. *Journal of computer assisted tomography.* 2002.- Vol. 26 (4): 488-492. Импакт-фактор 1,411
 15. Chatu S1, Subramanian V, Pollok RC. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(5):529-39. Импакт-фактор 5,727
 16. Cipriano LE1, Levesque BG, Zaric GS, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Cost-effectiveness of imaging strategies to reduce radiation-induced cancer risk in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1240-8. Импакт-фактор 4,464
 17. Mc Laughlin PD1, O'Connor OJ, O'Neill SB, Shanahan F, Maher MM. Minimization of Radiation Exposure due to Computed Tomography in

- Inflammatory Bowel Disease. ISRN Gastroenterol. 2012;2012:790279. Импакт-фактор 16,716
18. Serra C., Menozzi G., Labate AM. et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. Eur J Radiol. 2007; 62:114-121. Импакт-фактор 2,369
19. Ripollés T., Martinez M.J., Paredes JM. et al. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. Radiology. 2009; 253:241-248. Импакт-фактор 6.867
20. Migaleddu V., Scanu AM., Quaiia E. et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. Gastroenterology. 2009; 137(1): 43-52. Импакт-фактор 16,716

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: выявить параметры, достоверно подтверждающие наличие или отсутствие воспаления, а также динамику воспалительного процесса у пациентов с болезнью Крона.

Задачи клинической апробации:

1. Оценить исходную активность воспаления у пациентов с болезнью Крона на основании данных лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, УЗИ), эндоскопического исследования, патогистологического исследования, лабораторных данных.
2. Сопоставить данные, полученные при различных методах обследования
3. Оценить динамику исследуемых параметров через 3 и 6 месяцев.
4. Разработать протокол оценки эффективности консервативной терапии у пациентов с болезнью Крона.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Применяемые контрастные вещества и лекарственные препараты прошли доклинические и клинические испытания и зарегистрированы для соответствующего применения для подготовки и проведения обследований и лечения болезни Крона в России.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

Анамнестические:

- Пол
- Возраст
- длительность течения заболевания
- характер течения заболевания

Эндоскопические:

- протяженность поражения
- активность воспаления

Лабораторные:

- Гемоглобин
- Лейкоциты
- СОЭ
- Альбумины
- Общий белок
- Фекальный кальпротектин

Ультразвуковые параметры:

- толщина кишечной стенки (расстояние между наружным и внутренним контурами)
- структура кишечной стенки
- распределение слоев кишечной стенки
- поперечный размер толстой и тонкой кишок в различных ее отделах
- наличие сужения или расширения просвета кишки
- протяженность воспалительного процесса
- наличие патологической васкуляризации
- показатели компрессионной ультразвуковой эластографии
- количественная оценка (пиковое усиление (ПУ) или пиковая интенсивность (ПИ), площадь под кривой (ППК))

Параметры, оцениваемые при МРТ:

- Локализация изменений
- Протяженность изменений
- Толщина стенки
- Характер накопления контрастного вещества стенкой кишки
- Наличие патологической васкуляризации
- Состояние окружающей клетчатки
- Наличие осложнений: стриктуры, нарушение проходимости, неполные внутренние и межкишечные свищи, абсцессы

- Размер лимфатических узлов
- Параметры, оцениваемые при КТ:
- Локализация изменений
 - Протяженность изменений
 - Толщина стенки
 - Характер накопления контрастного вещества стенкой кишки
 - Наличие патологической васкуляризации
 - Состояние окружающей клетчатки
 - Наличие осложнений: стриктуры, нарушение проходимости, неполные внутренние и межкишечные свищи, абсцессы
 - Размер лимфатических узлов

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

Дизайн клинической апробации:

В исследование будут включены пациенты с болезнью Крона в форме терминального илеита и илеоколита с предполагаемым обострением заболевания (по данным клинической оценки).

Этап скрининга составит 2 недели и будет включать:

- Сбор анамнеза.
- Первичный осмотр с оценкой местного статуса и выполнением ректороманоскопии.
- Оценку лабораторных показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, альбумин, общий белок, СРБ), мочи, фекального кальпротектина.
- Консультацию терапевта.
- ЭКГ.
- Колоноскопию с биопсией.
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и кишечника.
- Консультация хирурга-колопроктолога.
- Оценка активности воспаления и показаний к хирургическому лечению.
- По итогам проведенных обследований при подтверждении активности воспалительного процесса и отсутствии показаний к хирургическому лечению на момент включения в исследование выполняется оценка соответствия критериям включения и исключения.
- При соответствии критериям выполняется:
- МР-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием.
- КТ-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием.
- УЗИ с внутривенным контрастированием.
- Назначение терапии в соответствии с национальными рекомендациями.

На визите 2 будет произведена первичная оценка эффективности терапии.

На визите будут проведены:

- Физикальный осмотр
- Оценка лабораторных показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, альбумин, общий белок, СРБ), мочи, фекального кальпротектина.
- Консультация терапевта.
- ЭКГ.
- УЗИ с внутривенным контрастированием.
- В случае отсутствия положительной динамики, коррекция консервативной терапии.
- В случае появления показаний к хирургическому лечению – консультация хирурга-колопроктолога. При необходимости – хирургическое лечение.

• На визите 3 будут выполнены:

- Физикальный осмотр.
- Оценка лабораторных показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, альбумин, общий белок, СРБ), мочи, фекального кальпротектина.
- Консультация терапевта.
- ЭКГ.
- Колоноскопия с биопсией.
- УЗИ с внутривенным контрастированием.
- МР-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием.
- КТ-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием.
- В случае отсутствия положительной динамики, коррекция консервативной терапии.
- В случае появления показаний к хирургическому лечению – консультация хирурга-колопроктолога. При необходимости – хирургическое лечение.

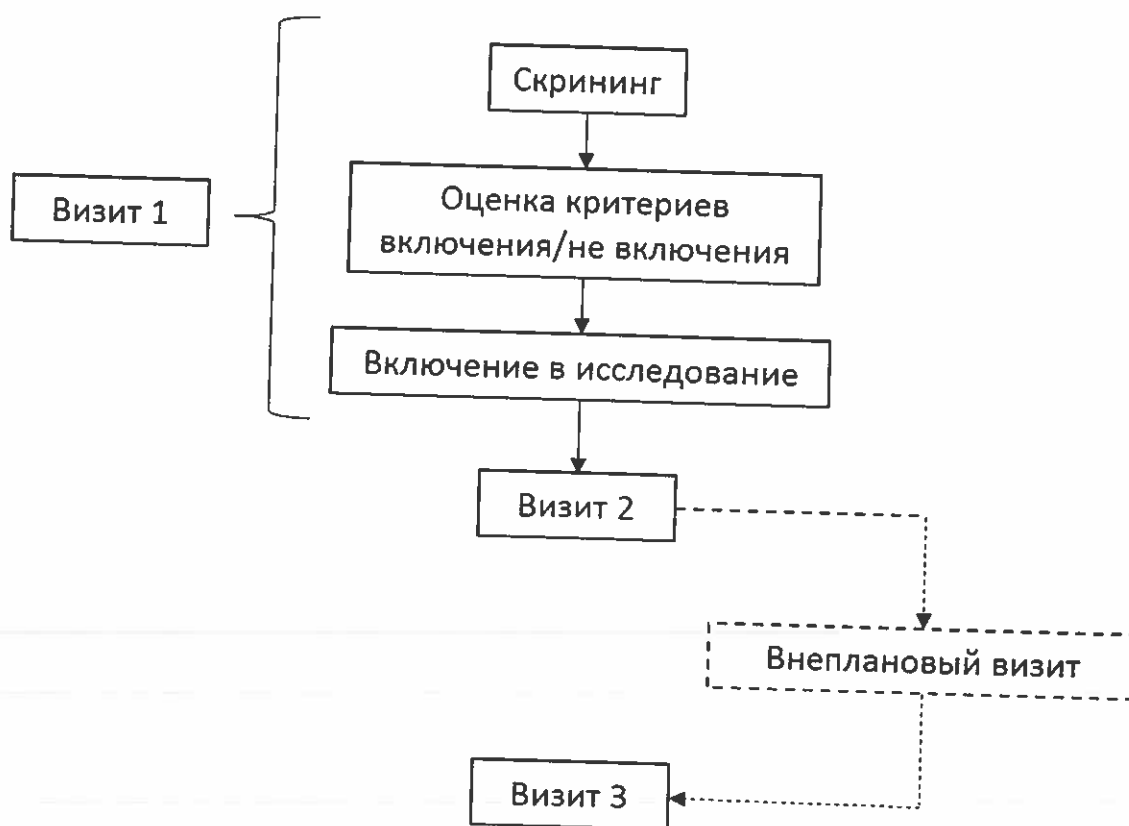
12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Пациентам с БК будет предложено участие в клинической апробации, разъяснены все процедуры и возможные риски. В случае согласия будет подписано информированное согласие. После этого пациент будет допущен для скрининга и участия в исследовании.

После оценки критериев включения и исключения по итогам скрининга в дальнейшей апробации участвуют только пациенты с активным воспалительным процессом без показаний к хирургическому лечению на момент включения в исследование.

При возникновении ухудшения состояния между визитами пациент в любое время сможет обратиться на прием, в связи с чем будет зарегистрирован внеплановый визит (по стандарту визита 2).

При наличии ответа оценивается состояние пациента в динамике (через 3 и 6 месяцев) и при стойкой ремиссии терапия продолжается в прежнем объеме. В случае отсутствия положительной динамики, необходимости хирургического вмешательства или возникновения повторного рецидива терапия корректируется согласно национальным рекомендациям.



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

Участие каждого пациента в клинической апробации составит 32 недели. Набор будет осуществляться в течение 2 лет.

Периоды клинической апробации:

1-й период. Скрининг-Включение в исследование (Длительность – 2 недели).

2-й период. Оценка первичного ответа (через 12 недель от момента включения, длительность – 1 неделя).

3-й период. Отсроченная оценка эффективности (через 24 недели от момента включения, длительность – 2 недели).

Окончание исследования.

Процедуры	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3
			Неделя 15	Неделя 27
Информированное согласие	+			
Анамнез	+			
Терапия		+	+	+
Физикальные данные	+	+	+	+
Критерии включения/исключения		+		
Гемоглобин		+	+	+
Лейкоциты		+	+	+
СОЭ		+	+	+
Альбумин		+	+	+
Общий белок		+	+	+
Фекальный кальпротектин		+	+	+
СРБ		+	+	+
Колоноскопия	+			+
Местный осмотр Ректороманоскопия	+			+
УЗИ без контрастирования	+		+	+
УЗИ с контрастированием		+	+	+

КТ-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием		+		+
МР-энтерография с пероральным и внутривенным контрастированием		+		+

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- Индекс клинической активности (индекс Харви-Брэдшоу):
 1. Общее состояние пациента (0 – 4 балла; 0 – хорошее, 4 – плохое).
 2. Боль в животе (0 – 3 балла; 0 – нет, 3 – сильная).
 3. Частота жидкого стула в день (1 балл на каждую дефекацию).
 4. Инфильтрат брюшной полости (0 – нет, 1 – предположительный, 2 – определяемый, 3 – определяемый и плотный).
 5. Осложнения (1 балл на каждое осложнение):
 - а. Артралгия
 - б. Увеит
 - в. Узловатая эритема
 - г. Афтозный стоматит
 - д. Гангренозная пиодермия
 - е. Анальная трещина
 - ж. Новый свищ
 - з. Абсцесс.

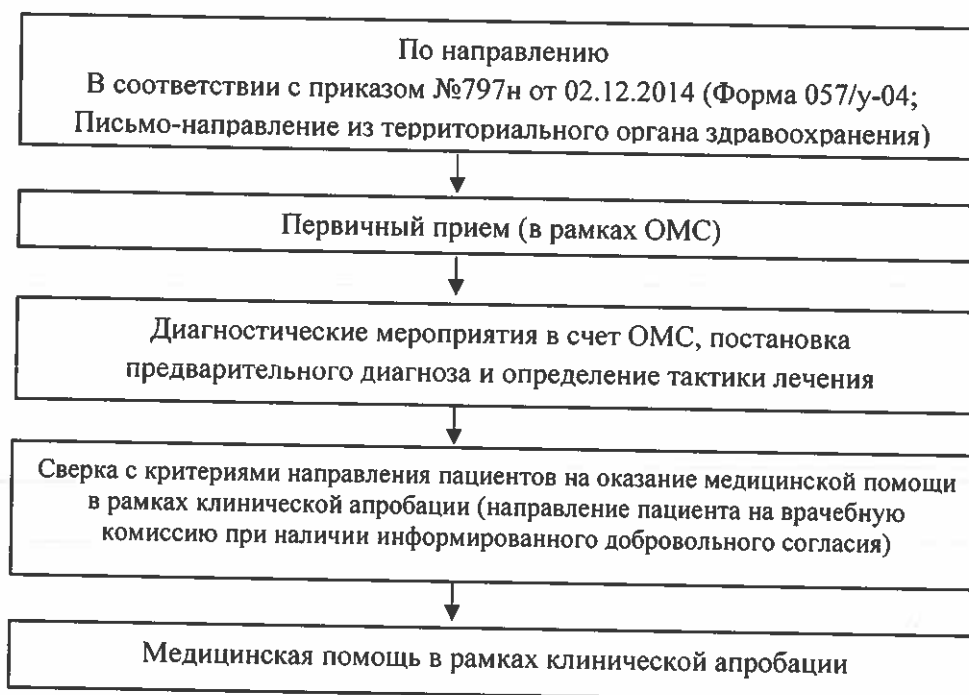
- Индекс эндоскопической активности болезни Крона:

	Прямая кишка	Сигмовидная и нисходящая	Поперечная	Восходящая и слепая	Подвздошная	Сумма баллов
Глубокие язвы (12 – есть, 0 – нет)						
Поверхностные эрозии (6 – есть, 0 – нет)						
Поверхность, вовлеченная в						

воспаление (см)						
Поверхность с язвенными дефектами (см)						
Сумма						

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

Принципы отбора пациентов для клинической апробации.



13. Критерии включения пациентов:

1. Возраст старше 18 лет
2. Подтвержденный эндоскопически диагноз болезни Крона в форме терминального илеита или илеоколита
3. Наличие активности воспалительного процесса.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Наличие показаний к хирургическому лечению на момент включения
2. Беременность.
3. Противопоказания к проведению КТ, к внутривенному введению йодосодержащих контрастных веществ.
4. Противопоказания к проведению МРТ, к внутривенному введению парамагнитных контрастных средств.

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:

а) когда и как исключать пациентов из клинической апробации;
б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;

в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода.

1. Возникновение показаний к хирургическому лечению.

2. По желанию пациента его участие в исследовании может быть прекращено в любой момент

При выявлении показаний к хирургическому лечению (по результатам плановых обследований во время визитов или по факту обращения пациента), пациент выводится из клинической апробации, в дальнейшем необходимая помощь оказывается в соответствии с национальными рекомендациями и стандартами медицинской помощи.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации, амбулаторная, стационарная, плановая. Профиль «колопроктология» или «гастроэнтерология», условия оказания – госпитализация в специализированный колопроктологический или гастроэнтерологический стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление амбулаторной, плановой стационарной медицинской помощи в рамках клинической апробации по гастроэнтерологии (перечень прилагается. Приложение 1).

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

(Перечень прилагается. Приложение 2)

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности;

Эффективность оценивается клинически по индексу клинической активности болезни Крона и эндоскопически.

Также измеряются параметры при УЗИ, МРТ и КТ (стандартизированных индексов в настоящий момент нет).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности:

Эффективность оценивается клинически, эндоскопически и с помощью лучевых методов диагностики на каждом визите. Данные регистрируются в электронную карту больного, дублируются на бумажном носителе.

VIII. Статистика

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

Будет выполнена проверка на нормальность распределения признака. При правильном распределении данных планируется использовать методы параметрической статистики, в частности t-критерий Стьюдента с отображением данных в виде $M \pm \sigma$. При наличии неправильного распределения данных, будут использоваться методы непараметрической статистики, такие как U-критерий Манна-Уитни. В этом случае будет применяться сравнение не средних, а медиан. Для сравнения частоты встречаемости признака в разных группах будет применяться двусторонний χ^2 критерий Пирсона и двусторонний тест Фишера. Различия будут считаться статистически достоверными при $p < 0,05$.

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

Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в условиях клинической апробации, составит 35 при мощности исследования в 80% и уровне достоверности 95%.

Расчет статистической мощности производился по формуле Лера:

$$N \approx 16/(\delta/\varepsilon)^2$$

, где

δ – предварительная оценка величины эффекта

ε - принятое стандартное отклонение

Учитывая, что в среднем, согласно данным литературы, показания к хирургическому лечению возникают примерно у 35% пациентов с БК, а при возникновении показаний к хирургическому лечению, пациенты из клинической апробации исключаются, соответственно для достижения необходимой статистической мощности, будет включено всего 46 человек. Таким образом, медицинская помощь в рамках данной клинической апробации будет оказана в 2018 году 10 пациентам, в 2019 году – 20 пациентам, в 2020 году – 16 пациентам

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Объемы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В прямых затратах учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги.
- Затраты на приобретение материальных ресурсов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В косвенных затратах учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги.
- Затраты на общехозяйственные нужды.

Для расчета объема затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы: а) нормативный; б) структурный. Нормативный метод используется для расчета объема затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда. Структурный метод используется для расчета объемов затрат на: приобретение материальных запасов, коммунальные услуги, общехозяйственные нужды.

24.1. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

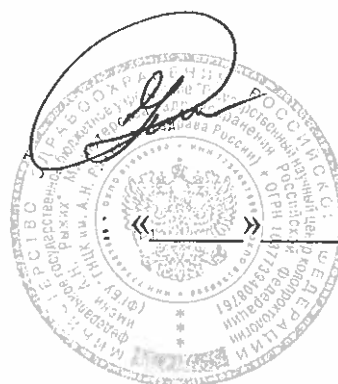
Табл.1. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

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	120 025.64
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемых в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых(используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	273 881.25
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)	59 819.41
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	25 391.32
ИТОГО	453 726.30

Табл.2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2018, 2019 гг.

Количество пациентов	Сумма (руб.)
2018 год (10 пациентов)	4 537 263.00
2019 год (20 пациентов)	9 074 526.00
2020 год (16 пациентов)	7 259 620.80
Всего: 46 пациентов	20 871 409.80

Директор ФГБУ
«ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России,
член-корр. РАН, проф., д.м.н.



Ю.А. Шелыгин

2018г.

М.П.

Приложение 1.

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической апробации метода «Метод оценки эффективности консервативной терапии болезни Крона на основании лучевых методов диагностики с внутривенным контрастированием».

	Наименование услуги	Частота	Количество
A01.18.001	Сбор жалоб и анамнеза при болезнях толстой кишки	1	3
A01.18.002	Визуальное исследование при болезнях толстой кишки	1	35
A01.18.003	Пальпация при болезнях толстой кишки	1	35
A01.18.004	Перкуссия при болезнях толстой кишки	1	35
A01.18.005	Аускультация при болезнях толстой кишки	1	35
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	5
A02.12.001	Исследование пульса	1	35
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	35
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	35
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	35
A02.01.001	Измерение массы тела	1	3
A02.30.001	Термометрия общая	1	35
A03.19.002	Ректороманоскопия	1	3
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1	3
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	0,3	5
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	0,5	10
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	0,3	10
A13.30.001	Обучение самоуходу	0,5	1
	Уход тяжелобольного	0,1	1
A14.30.002	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения	0,5	1
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	3
A16.28.025	Катетеризация мочевого пузыря	0,1	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,3	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1	3
A25.18.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях толстой кишки	1	3
A25.18.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях толстой кишки	1	3
A25.18.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях толстой кишки	1	3

A11.19.005	Введение лекарственных средств с помощью клизмы	0,5	14
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	1	1
A09.05.002	Оценка гематокрита	1	5
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	5
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	5
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	5
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	5
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	5
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	5
A08.05.008	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	1	5
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	5
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	5
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	1	5
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	5
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	5
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	5
A09.05.019	Исследование уровня креатинина в крови	1	5
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	5
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	5
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	5
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови	1	5
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	1	5
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	5
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	5
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	5
A09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	5

A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	5
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	5
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	5
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	5
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	3
A09.28.003	Определение белка в моче	1	3
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)	1	3
A09.28.021	Определение объема мочи	1	3
A09.28.022	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1	3
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	3
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	1	3
A09.28.005	Обнаружение гемоглобина в моче	1	3
A09.28.007	Исследование уровня желчных пигментов и их производных в моче	1	3
A09.28.015	Обнаружение кетоновых тел в моче	1	3
A09.28.050	Визуальное исследование мочи	1	3
A15.19.001	Перевязки при операциях на прямой кишке	0,2	7
A16.01.012	Вскрытие и дренирование флегмоны (абсцесса)	0,2	1
A06.30.004	Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза	0,3	1
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	1
A06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием	1	2
A05.30.004.001	Магнитно-резонансная томография органов малого таза с в/в контрастированием	1	2
A06.09.007	Рентгенография легких	1	1
A06.21.003.003	Компьютерная томография органов малого таза у мужчин с в/в контрастированием	0,5	2
A06.20.002.003	Компьютерная томография органов малого таза у женщин с в/в контрастированием	0,5	2
A05.14.001	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием	1	2
B01.047.001	Прием(осмотр, консультация) врача - терапевта первичный	1	1
B01.049.001	Прием(осмотр, консультация) врача -	1	1

	хирурга первичный		
B01.004.001	Прием(осмотр, консультация) врача - гастроэнтеролога первичный	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	3
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	3
	Исследование кала на уровень фекального кальпротектина	1	3
A04.18.001	Ультразвуковое исследование толстой кишки	1	3
A04.19.001	Ультразвуковое исследование прямой кишки	1	3
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	1	1
A04.30.004	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости	1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	1	1
A04.19.001.001	Трансректальное ультразвуковое исследование	0,7	3
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфоузлов	1	1
	Ультразвуковое исследование малого таза	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	1
	Тонкокишечная эндоскопия	1	2
A11.17.002	Биопсия тонкой кишки эндоскопическая	1	1
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	1	2
A11.18.001	Биопсия ободочной кишки эндоскопическая	0,5	1
A11.19.001	Биопсия сигмовидной ободочной кишки с помощью эндоскопии	0,5	1
A11.19.002	Биопсия прямой кишки с помощью эндоскопии	1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1	1
A08.18.003	Гистологическое исследование	1	2

Приложение 2.

**Лекарственные препараты для медицинского применения;
наименования специализированных продуктов лечебного питания;
перечень используемых биологических материалов**

Международное непатентованное название	Частота назначения	ОДД	ЭКД	Фактически введено штук/ флаконов
Адалimumаб	0,15	40мг	280мг	1,05
Азатиоприн табл.	0,8	150 мг	4200 мг	33,6
Альбумин человека 10%	0,2	100 мл	200 мл	0,4
Аминокислоты для парентерального питания фл.500мл	0,2	500 мл	5000 мл	1,0
Калия и магния аспарагинат	0,6	5 мл	100 мл	15
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС в комбинациях	0,8	400мл	24000мл	8
Ведолизумаб	0,05	300мг	300мг	0,15
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс	0,8	5 мл	25 мл	4
Гидроксиэтилкрахмал	0,1	500мл	1000мл	0,5
Желатин	0,1	500мл	1000мл	0,5
Декстроза	0,6	1000 мл	12000 мл	3
Флуконазол табл.	0,3	50 мг	50 мг	12
Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный 40 Ед – 1 мл/5 мл	0,6	24 Ед	480 Ед	3
Инфликсимаб 100 мг	0,05	100 мг	300 мг	0,6
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС в комбинациях	0,8	500 мл	10000 мл	14
Кальция карбонат+Колекальциферол	0,5	600 МЕ	16800 МЕ	42
Фамотидин 20мг	0,2	40 мг	200 мг	1
Панкреатин 10000ЕД	0,5	30000 ЕД	840 тыс ЕД	53
Метронидазол в/в	0,3	300,0 мл	3000,0 мл	6,3
Дротаверин в/в	0,5	2 мл	10 мл	2,5
Омепразол табл. 20 мг	0,5	60 мг	1680 мг	35
Корректоры коагуляционного гемостаза	0,1	500 мл	1000 мл	0,3
Преднизолон В/В	0,2	120 мг	840 мг	8
Преднизолон таблетки	0,5	60 - 50 мг	1540 мг	80,5
Меглюмина натрия сукцинат 400мл	0,1	400 мл	2000 мл	0,5

Диазепам 10мг-2мл	0,2	2мл	14 мл	1,4
Серы гексафторид в/в 8мл	1	8 мл	24мл	3
Клемастин 1мг-2мл	0,1	4 мл	12 мл	0,3
Трамадол 2мл	0,1	100мл	500мл	0,5
Метронидазол табл.	0,5	750 мг	28500 мг	14
Цертолизумаба пэгол	0,05	400мг	800мг	0,3

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода.

Форма 1

(Заполняется на этапе скрининга)

ФИО пациента	
Номер стационарной карты	
Номер амбулаторной карты	
Дата рождения	
Дата начала заболевания	
На момент скрининга	
Диагноз	
Внекишечные проявления	
Индекс Мейо	
Тяжесть атаки	
Гормональная резистентность/зависимость	
Данные исследований	
Заключение колоноскопии	
Оценка по шкале Schroeder	
Заключение КТ	
Заключение МРТ	
Заключение УЗИ	
Заключение УЗИ с в/в контрастированием	
Лабораторные данные	
Гемоглобин	
Лейкоциты	
СОЭ	
Альбумин	
СРБ	
Терапия	
Препараты, которые пациент получал до момент госпитализации с указанием дозы и длительности приема	
Назначенная терапия с указанием дозы	

Форма 2

(Заполняется на момент визита)

ФИО пациента	
Номер стационарной карты	
Номер амбулаторной карты	
Дата включения	
№ визита	
На момент визита	
Диагноз	
Жалобы	
Индекс Мейо	
Тяжесть атаки	
Данные исследований (если проводились)	
Заключение колоноскопии или ректороманоскопии (если требовалось)	
Оценка по шкале Schroeder	
Заключение КТ	
Заключение МРТ	
Заключение УЗИ	
Заключение УЗИ с в/в контрастированием	
Лабораторные данные	
Гемоглобин	
Лейкоциты	
СОЭ	
Альбумин	
СРБ	
Терапия	
Препараты, которые пациент получал до момент госпитализации с указанием дозы и длительности приема	
Назначенная терапия с указанием дозы	