

Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	123182, Москва, Щукинская улица, дом 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты исполнителей	Приемная директора: 8 (499) 196-18-03, infotranspl@rambler.ru Приемная заместителя директора: 8 (499) 190-38-77, transplant2009@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Клиническая апробация метода профилактики инфекционных и неопластических осложнений на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (класс МКБ-10: Z94.0 или Z94.4) для улучшения посттрансплантационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	45 пациентов: в 2019 году – 15 пациентов, в 2020 – 15 пациентов, в 2021 – 15 пациентов.

Приложение: 1. Протокол клинической апробации 24 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.

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

 Б.Н. Морозов



**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)

Клиническая апробация метода профилактики инфекционных и неопластических осложнений на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (класс МКБ-10: Z94.0 или Z94.4) для улучшения посттрансплантационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии.

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 медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 123182, г. Москва, Щукинская ул., д.1

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

Заместитель директора по медицинской помощи, Б.Н. Морозов
Заведующая отделом координации и мониторинга научных программ,
Е.А. Стаханова

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Название предполагаемого к проведению клинической апробации Метода: метод оказания медицинской помощи на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (класс МКБ-10: Z94.0 или Z94.4) для оптимизации иммуносупрессивной терапии по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии.

Цель клинической апробации: улучшение клинических результатов оказания медицинской помощи реципиентам почки или печени низкого иммунологического риска путем оптимизации режима иммуносупрессивной терапии на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала.

Заболевание/состояние (в соответствии с МКБ-10), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен Метод:

- Наличие трансплантированной почки (Z94.0)
- Наличие трансплантированной печени (Z94.4)

Половозрастная характеристика пациентов: мужчины и женщины; возраст – пациенты старше 50 лет.

Краткое описание предлагаемого Метода: использование режима иммуносупрессии, состоящего из комбинации низких доз такролимуса и ингибиторов пролиферативного сигнала у мужчин и женщин старше 50 лет с низким иммунологическим риском после трансплантации почки или печени.

Название метода, предложенного для сравнительного анализа: стандартная трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, состоящая из ингибиторов кальциневрина, глюкокортикоидов, препаратов микофеноловой кислоты у мужчин и женщин старше 50 лет с низким иммунологическим риском после трансплантации почки или печени.

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия оказания медицинской помощи: непосредственно после трансплантации – стационарно, далее амбулаторно.

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

Распространенность в РФ заболевания (состояния), на оказание помощи при котором будет направлена клиническая апробация:

Частота трансплантации почки в РФ 8,0 трансплантаций на 1млн населения. За 2017г. в РФ выполнено 1175 трансплантаций почки, из них 184 (15,66%) выполнены в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова МЗ РФ.

Частота трансплантации печени в РФ 3,0 трансплантаций на 1млн населения. За 2017г. в РФ выполнено 438 трансплантаций печени, из них 141 (32,19%) выполнены в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова МЗ РФ.

Недостатки текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с рассматриваемым заболеванием:

- Характерное ослабление Т-зависимого эффекторного иммунного ответа обуславливает более низкий иммунологический риск, но предрасполагает к инфекционным осложнениям вирусной этиологии, наиболее часто – цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ).
- Снижена приверженность терапии, часто вызванная нарушением ментальных функций, характерным для старших пациентов, длительное время находящихся на гемодиализе.
- Увеличивается риск возникновения онкологических заболеваний, в том числе – немеланоцитного рака кожи (в >20 раз), и сердечно-сосудистых осложнений; основной причиной потери трансплантата является смерть пациента с функционирующим трансплантатом.

Существующие методы (альтернативные предлагаемому), входящие в перечни ОМС, ВМП (код, наименование, краткое описание): трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, состоящая из ингибиторов кальциневрина, глюкокортикоидов, препаратов микофеноловой кислоты.

Основные преимущества метода по сравнению с существующими методами:

- Профилактика ЦМВ-инфекции и ассоциированных с ней осложнений у пациентов старшей возрастной группы благодаря доказанным противовирусным свойствам препаратов группы ингибиторов пролиферативного сигнала;
- Снижение риска новообразований благодаря антинеопластическим свойствам препаратов ингибиторов пролиферативного сигнала и снижению дозы ингибитора кальциневрина.

Данные о клинической эффективности метода: метод признан эффективным среди пациентов в возрасте старше 50 лет после перенесённой трансплантации почки, в связи с низкой нефротоксичностью, онкогенностью

и заболеваемостью вирусными инфекциями в посттрансплантационном периоде.

Основные недостатки метода по сравнению с существующими методами: высокая цена, низкая доступность препарата, плохое заживление раны.

Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты: внедрение метода в широкую клиническую практику будет способствовать повышению качества лечения пациентов низкого иммунологического риска с хронической почечной недостаточностью и тяжелыми необратимыми заболеваниями печени, повышению выживаемости реципиента и трансплантата, а также снижению стоимости лечения за счет сокращения расходов на лечение осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией.

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

Название предлагаемого Метода: метода профилактики инфекционных и неопластических осложнений на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (класс МКБ-10: Z94.0 или Z94.4) для улучшения посттрансплантационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии.

Страна-разработчик метода: Российская Федерация.

История создания Метода (кратко): ингибиторы пролиферативного сигнала зарегистрированы на территории РФ в 2007 г.

Широта использования Метода на сегодняшний день (фактические данные по внедрению Метода в клиническую практику): в настоящее время иммуносупрессивная терапия с использованием ингибиторов пролиферативного сигнала назначается не более чем у 3-5% пациентов после трансплантации почки и/или печени, что свидетельствует о крайне ограниченном использовании метода. По данным зарубежной литературы, доля пациентов, получающих ингибиторы пролиферативного сигнала, может достигать 10-15%.

Причины, по которым Метод в настоящий момент не используется в практическом здравоохранении в РФ: индивидуальная непереносимость препарата.

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

Осложнение	Описание	Частота встречаемости	Сроки оценки	Метод контроля	Расценивается как серьёзное
Лейкопения	Снижение уровня лейкоцитов до $4,0 \cdot 10^9$ ед/л	Чаше чем 1 на 10 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня лейкоцитов до $1,0 \cdot 10^9$ ед/л
Тромбоцитопения	снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$ ед/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	снижение уровня тромбоцитов ниже $25 \cdot 10^9$ ед/л
Анемия	Снижение уровня гемоглобина ниже 90г/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня гемоглобина ниже 70г/л
Дислипидемия	Повышение уровня холестерина, ЛПВП, ЛПНП	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	Биохимический анализ крови	Индекс атерогенности >7
Замедление заживления раны	Расхождение краёв, признаки воспаления	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	Клинический осмотр	Синдром системной воспалительной реакции
Лимфоцеле (после трансплантации почки)	Наличие жидкостного скопления в забрюшинном пространстве	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	УЗИ	Компрессия сосудов трансплантата

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих

1. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome / S.G. Tullius, H. Tran, I. Guleria, et al. // Annals of Surgery. – 2010. – №252(4). – P. 662-74 (ИФ=9,203).

2. Sirolimus Associated with Tacrolimus at Low Doses in Elderly Kidney Transplant Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial / С.А. Kojima, H.S. Nga, H.M. Takase, et al. // Experimental and Clinical Transplantation. – 2018. – №16(3). – P. 301-306 (ИФ = 0,695).

3. Jun, H. Clinical advantages including medication adherence with conversion to once-daily advagraf and sirolimus combination in stable kidney recipients / H. Jun, M.G. Kim, C.W. Jung // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2016. – №54(2). – P. 81-86 (ИФ = 1,11).

4. Yanik, E.L. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis / E.L. Yanik, K. Siddiqui, E.A. Engels // Cancer Medicine. – 2015. – №4(9). – P. 1448-1159 (ИФ = 3,362).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: улучшение клинических результатов оказания медицинской помощи реципиентам почки/печени низкого иммунологического риска путем оптимизации режима иммуносупрессивной терапии на основе ингибиторов пролиферативного сигнала.

Задачи:

1. Улучшение прогноза выживаемости реципиентов почки/печени за счет антинеопластических и противовирусных свойств ингибиторов пролиферативного сигнала, а также минимизации негативного влияния такролимуса на функцию трансплантата;
2. Снижение частоты и тяжести осложнений, связанных с проведением длительной иммуносупрессивной терапии, основанной на сочетании низких доз такролимуса и ингибиторов пролиферативного сигнала;
3. Улучшение приверженности терапии реципиентов почки или печени низкого иммунологического риска за счет использования препаратов с упрощенным режимом приема;
4. Повышение доступности трансплантации почки или печени для пациентов старшей возрастной группы как наиболее быстро увеличивающейся группы пациентов с терминальным поражением почек и печени.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Имеющиеся опубликованные результаты клинических исследований и мета-анализов свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности данных, положенных в основу предлагаемого метода. Широко описаны и изменения, происходящие в иммунной системе в процессе старения; общее ослабевание иммунитета приводит к значительному улучшению выживаемости трансплантата у пациентов старшей возрастной группы. Предлагаемый протокол индивидуализации режима иммуносупрессии у пациентов низкого иммунологического риска будет иметь наибольший эффект именно у этих пациентов.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Клиническая эффективность:

- Выживаемость пациентов;
- Выживаемость трансплантатов;
- Частота острого отторжения трансплантата;
- Частота инфекционных осложнений;
- Скорость клубочковой фильтрации;
- Приверженность пациентов терапии;
- Стандартный набор лабораторных показателей функции печени.

Показатели безопасности:

- Продолжительность госпитального послеоперационного периода;
- Частота развития нежелательных явлений от назначенной иммуносупрессивной терапии;
- Наличие/отсутствие дисфункции трансплантата после операции.

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

Предполагается проведение контрольных обследований пациента с занесением результатов в индивидуальные регистрационные карты наблюдения.

Результаты скрининга и контрольных обследований пациентов вносятся в регистрационную карту по следующей схеме (схема 1).

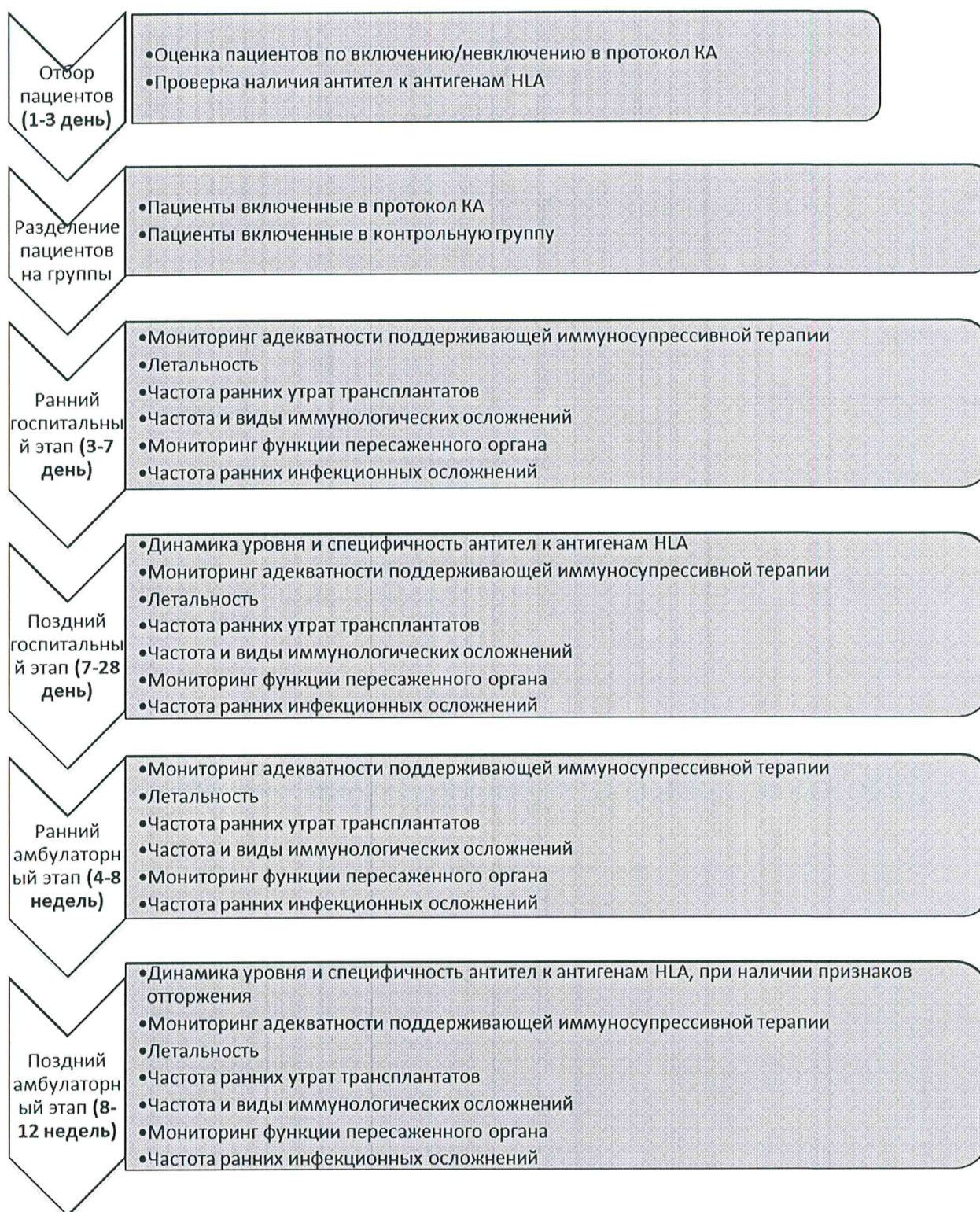


Схема 1 . Алгоритм ведения пациентов в рамках протокола КА

Ниже представлен график визитов и перечень необходимых исследований (таблица 1).

Таблица 1. График визитов и перечень необходимых исследований

Исследование	КО1	КО2	КО3	КО4	КО5
Сбор анамнеза	+	-	-	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+	+	+
Определение уровня такролимуса в плазме крови	-	-	+	+	+
Определение уровня эверолимуса/сиролимуса	-	-	+	+	+
Определение группы крови и резус-фактора	+	-	-	-	-
Определение анти-HLA антител	+	-	+	-	+
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+	-	-	-	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+	-	-	-	-
Определение ДНК цитомегаловируса в плазме крови методом ПЦР	+	+	+	+	+
ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови	+	+	+	+	+
Реакция Вассермана	+	-	-	-	-
HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным донором	+	-	-	-	-
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	-	+	+	+	+
УЗИ органов брюшной полости	+	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	-	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	-	-	-	-
Эзофагогастродуоденоскопия	+	-	+	-	-

Эхо-КГ, ЭКГ	+	-	-	-	+
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ органов грудной полости	+	-	-	-	-
Осмотр невролога	+	-	-	-	+
Осмотр анестезиолога	-	+	-	-	-

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Перед выполнением трансплантации потенциальные реципиенты проходят стандартное обследование по общепринятым алгоритмам и правилам, которые соответствуют Национальным клиническим рекомендациям «Трансплантация почки» и «Трансплантация печени». Предоперационная подготовка и операция по трансплантации почки выполняются по общепринятым алгоритмам и правилам в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Трансплантация почки» и «Трансплантация печени». Предусмотрено выполнение HLA-генотипирования реципиентов из листа ожидания. Предусмотрено выполнение исследования уровня анти-HLA антител:

- Определение наличия анти-HLA антител методом мультиплексного анализа до трансплантации (КО-1);
- Определение наличия и специфичности посттрансплантационных анти-HLA антител методом мультиплексного анализа на госпитальном этапе (КО-3), и далее на амбулаторных визитах КО-5.

Индукция иммуносупрессии выполняется с применением анти-CD25 моноклональных антител (Базиликсимаб) в рекомендуемой дозировке. Поддерживающая иммуносупрессия выполняется с применением комбинации препаратов такролимус или такролимус пролонгированного действия (в сниженной дозе), сиролимус или эверолимус и глюкокортикоиды (преднизон).

Начальная доза препарата такролимуса и такролимуса пролонгированного действия составляет 0,2 мг/кг в сутки. Коррекция дозы осуществляется на основании определения концентрации препарата в плазме крови до достижения концентрации 4-8 нг/мл в течение первых 3 месяцев. Через 3 месяца доза снижается до достижения концентрации 3-7 нг/мл.

Начальная доза препарата сиролимус составляет 2 мг один раз в сутки. Коррекция осуществляется на основании определения концентрации препарата в плазме крови до достижения концентрации 4-8 нг/мл.

Начальная доза препарата эверолимус составляет 0,75 мг два раза в сутки. Коррекция проводится на основании определения концентрации препарата в плазме крови до достижения концентрации 4-8 нг/мл.

Начальная доза глюкокортикоидов (преднизон) составляет 30 мг/сут, предусмотрено еженедельное снижение до 5 мг/сут к окончанию 2-го месяца.

Индукция иммуносупрессии, поддерживающая иммуносупрессивная терапия, а также обязательное сопутствующее медикаментозное лечение назначается и корректируется на основе Национальных клинических рекомендаций «Трансплантация почки» и «Трансплантация печени».

Мониторинг адекватности иммуносупрессивной терапии проводится на основании Национальных клинических рекомендаций «Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом».

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации – 12 недель с момента выполнения трансплантации почки.

Таблица 2. Периоды клинической апробации

Период	Продолжительность
Этап отбора (первичное скрининговое обследование до трансплантации)	1-3 день.
Ранний госпитальный (периоперационные данные и ранний послеоперационный период)	3-7 день.
Поздний госпитальный	7-28 день.
Ранний амбулаторный	4-8 недель
Поздний амбулаторный	8-12 недель

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

Все клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований фиксируются в медицинской документации пациента (история болезни, амбулаторная карта), а также фиксируются в индивидуальной регистрационной карте (Приложение).

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

13. Критерии включения пациентов

- согласие на участие в КА;
- способность участвовать в процедурах Протокола;
- мужской и женский пол;
- возрастной диапазон: пациенты старше 50 лет;
- диагноз в соответствии с МКБ-10: наличие трансплантированной почки (Z94.0), наличие трансплантированной печени (Z94.4);
- наличие/отсутствие осложнения основного заболевания, сопутствующих заболеваний – вне зависимости от наличия осложнений или сопутствующих заболеваний;
- другие дополнительные сведения о пациентах: текущий (актуальный) или максимальный уровень предсуществующих антител по данным микролимфоцитотоксического теста не более 10%.

14. Критерии невключения пациентов

- Индивидуальная непереносимость любого из компонентов лечения;
- Активная бактериальная или иная инфекция;
- Несовместимость донора и реципиента по группе крови по системе АВ0;
- Тяжелые сопутствующие заболевания, требующие трансплантации другого органа;
- Значимые сердечно-сосудистые заболевания, ишемический или геморрагический инсульт;
- Злокачественные новообразования в анамнезе;
- Непонимание пациентом и его родственниками необходимости строго выполнения всех медицинских рекомендаций;
- Дети,
- Женщины в период беременности, родов, в период грудного вскармливания

- Военнослужащие;
- Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

- Тяжелые аллергические реакции или индивидуальная непереносимость любого из компонентов лечения, выявленные в течение исследования;
- Наличие осложнений, делающих невозможным выполнение трансплантации почки/печени;
- Летальный исход.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

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

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

	Наименование	Количество
1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста	30 осмотров
2	Сестринский уход	40 процедур
3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	25 анализов
4	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	25 анализов
5	Анализ крови КЩС	50 анализов
6	Анализ мочи общий	10 анализов
7	Биохимический анализ крови	15 анализов
8	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	20 анализов
9	Коагулограмма развернутая	10 анализов
10	Иммуноморфологическое, гистологическое исследования тканей почки или печени	2 анализов

11	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	5 анализов
12	Проведение полимеразной цепной реакции для выявления цитомегаловируса в плазме крови	5 анализов
13	МРТ/КТ головы, органов грудной, брюшной полостей	3 исследования
14	Дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства под контролем ультразвукового исследования	2 операции
15	Катетеризация центральных вен и артерий	4 манипуляции
16	Рентгенография легких	2 исследования
17	Комплексное УЗИ органов брюшной полости	1 исследование
18	Комплексное УЗИ почек и органов малого таза	5 исследований
19	Регистрация электрокардиограммы	1 исследование
20	Эхокардиография	1 исследование
21	Эзофагогастродуоденоскопия	1 исследование
22	Экстракорпоральные методы лечения	8 процедур
23	Трансплантация почки/печени	1 операция
24	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1 пособие
25	Суточное наблюдение реанимационного больного (I категория)	1 сутки
26	Катетеризация периферических вен	5 манипуляций
27	Перевязка при полостных операциях на органах брюшной полости	14 манипуляции
28	Пункция плевральной полости	1 операция
29	Подкожное введение лекарственных средств	15 процедур
30	Внутривенное введение лекарственных средств	150 процедур
31	Взятие крови из периферической вены	15 процедур

32	Определение группы крови по ABO и Rh	1 анализ
33	Исследование крови на ВИЧ	1 анализ
34	Типирование HLA класса 1 серологическим методом	1 анализ
35	Типирование HLA класса 2 молекулярно-генетическим методом	1 анализ
36	Перекрестная лимфоцитотаксическая проба на совместимость донора и реципиента	1 анализ
37	Бактериологическое исследование крови	5 анализов
38	Бактериологическое исследование мочи	5 анализов
39	Бактериологическое исследование внутрисосудистых катетеров, дренажей	5 анализов
40	Бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника	1 анализ

Изделия медицинского назначения, обязательно используемые при апробации метода оказания медицинской помощи на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (Z94.0 или Z94.4) для оптимизации иммуносупрессивной терапии:

Наименование	Количество
1. Зонд гастродуоденальный	1 штук
2. Набор реагентов для определения антилейкоцитарных антител с помощью мультиплексного анализа	10 штук
3. Набор реагентов для определения специфичности и количества антилейкоцитарных антител с помощью мультиплексного анализа	10 штук
4. Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	3 штук
5. Шприц медицинский инъекционный однократного применения 2 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл	160 штук
6. Шприц для перфузора 50 мл	50 штук
7. Шприц инсулиновый однократного применения	30 штук
8. Перчатки одноразовые стерильные	240 пара
9. Перчатки одноразовые нестерильные	20 пара
10. Бинт марлевый	40 штук

11. Салфетка стерильная	40 штук
12. Асептический раствор 1	7 штук
13. Система для капельного введения растворов (через инфузомат)	90 штук
14. Переходник для системы для инфузоматов/перфузоров	15 штук
15. Система для капельного введения растворов (через перфузор)	120 штук
16. Стерильная наклейка для центральных и периферических катетеров	25 штук
17. Лейкопластырь	5 штук
18. Игла биопсийная	2 штук
19. Катетер для катетеризации центральных вен	4 штук
20. Переходники для нескольких инфузионных систем (тройник)	25 штук
21. Удлинитель для инфузионных систем до 2 метров	5 штук
22. Катетеры для катетеризации периферических вен (венфлоны)	8 штук
23. Катетер для гемодиализа двухпросветный	1 штук
24. Одноразовые медицинские халаты	15 штук
25. Одноразовые медицинские шапочки	25 штук
26. Одноразовые маски	40 штук
27. Бахилы	40 штук

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

Перечень лекарственных препаратов, обязательно используемых при выполнении метода оказания медицинской помощи на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (Z94.0 или Z94.4) для оптимизации иммуносупрессивной терапии, с указанием средних разовых и курсовых доз:

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота применения	Продолжительность приема, сут	Средне-курсовая доза	Ед. измерения	Обоснование назначения
L04AC02	Иммунодепрессанты	Базиликсимаб	внутривенно	20	1	2	40	мг	индукционная иммуносупрессия
L04AD02	Иммунодепрессанты	Такролимус	перорально	9	1	28	252	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L04AA	Селективные иммунодепрессанты	Эверолимус	перорально	3	0,5	28	42	мг	профилактика отторжения трансплантата почки
L04AA10	Селективные иммунодепрессанты	Сиролимус	перорально	4	0,5	28	114	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
B03XA	Другие антианемические препараты	Эпозтин бета	Подкожно	1000	0,3	28	28000	МЕ	Профилактика анемии различного генеза
C09AA	Ингибиторы АПФ	Эналаприл	перорально	5	0,3	28	140	мг	Лечение артериальной гипертензии
A03AD	Папаверин и его производные	Дротаверин	перорально и внутривенно	7,5	0,7	28	214	мг	Спазмолитическая терапия
A07AA	Антибиотики	Нистатин	перорально	750000	0,8	28	21000000	ЕД	Лечение и профилактика кандидоза ЖКТ
B01AB	Группа гепарина	Гепарин натрия	Подкожно	100000	0,6	28	2800000	ЕД	профилактика и лечение тромбозов
B01AB06	Антикоагулянт прямого действия	Надропарин кальция	Подкожно	1400	0,8	28	38000	МЕ	профилактика и лечение тромбозов
B02AA	Аминокислоты	Транексамовая кислота	внутривенно	1250	0,3	10	12500	мг	профилактика и лечение кровотечений

B02BD01	Факторы свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [протромбиновый комплекс]	внутривенно	300	0,2	10	3000	Ед	профилактика и лечение кровотечений
C03CA	Сульфонамиды	Фуросемид	перорально и внутривенно	200	1	28	5600	мг	стимуляция диуреза
D06BB	Противовирусные препараты	Ацикловир	перорально	1000	0,1	5	5000	мг	профилактика и лечение вирусной инфекции
D06BX	Другие противомикробные препараты	Метронидазол	внутривенно	500	0,7	10	5000	мг	профилактика и лечение инфекции
H02AB	Глюкокортикоиды	Преднизолон	внутривенно	500	0,1	3	1500	мг	лечение отторжения
		Метилпреднизолон	перорально	16	1	28	448	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	перорально	2000	0,3	7	14000	мг	антибактериальная терапия
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефоперазон+[Сульбактам]	внутривенно	2000	0,6	10	20000	мг	антибактериальная терапия
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефотаксим	внутривенно	2000	0,3	10	20000	мг	антибактериальная терапия
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	внутривенно	2000	0,3	10	20000	мг	антибактериальная терапия
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефиксим	внутривенно	2000	0,1	10	20000	мг	антибактериальная терапия
J01DE	Цефалоспорины 4-го поколения	Цефепим	внутривенно	2000	0,7	10	20000	мг	антибактериальная терапия
J01EE	препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные	Ко-тримоксазол	перорально	480	1	28	13440	мг	профилактика мочевой инфекции
J01DH	Карбапенемы	Имипенем+[Циластатин]	внутривенно	500	0,1	10	5000	мг	антибактериальная терапия
J01DH	Карбапенемы	Меропенем	внутривенно	1000	0,5	14	14000	мг	антибактериальная терапия

J01DH	Карбапенемы	Эртапенем	внутривенно	1000	0,3	28	28000	мг	антибактериальная терапия
J01GB	Другие аминогликозиды	Амикацин	внутривенно	100	0,8	10	1000	мг	антибактериальная терапия
		Гентамицин	внутривенно	240	0,8	10	2400	мг	антибактериальная терапия
J01AA12	Тетрациклины	Тигециклин	внутривенно	100	0,3	14	1400	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Левифлоксацин	перорально	400	0,1	10	4000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Офлоксацин	перорально	500	0,3	10	5000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	перорально	1000	0,6	10	10000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Моксифлоксацин	перорально	400	0,3	10	4000	мг	антибактериальная терапия
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	Ванкомицин	внутривенно	500	0,5	10	5000	мг	антибактериальная терапия
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	Линезолид	внутривенно	600	0,9	10	6000	мг	антибактериальная терапия
J01FA	Макролиды	Кларитромицин	внутривенно	500	0,2	10	5000	мг	антибактериальная терапия
		Азитромицин	внутривенно	250	0,2	5	1250	мг	антибактериальная терапия
J02AC	Производные триазола	Вориконазол	перорально	200	0,1	10	2000	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	перорально и внутривенно	200	0,9	7	1400	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AX	Другие противогрибковые препараты системного действия	Микафунгин	внутривенно	100	0,1	10	1000	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AA01		Амфотерицин В	внутривенно	100	0,1	7	700	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной	Валганциклови р	перорально	900	0,9	28	12600	мг	профилактика и лечение CMV

транскриптазы

J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы	Ганцикловир	внутривенно	500	1	28	3500	мг	профилактика и лечение CMV
L04AD	Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин	перорально	250	0,1	28	7000	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L03A A02	Колонистимулирующие факторы	Филграстим	Подкожно	30	0,6	3	90	млн Ед	Лечение лейкопении
A05AA	Препараты желчных кислот	Урсодезоксихолевая кислота	перорально	1250	0,5	28	35000	мг	профилактика и лечение холестаза
A09AA	Ферментные препараты	Панкреатин	перорально	35000	0,3	28	980000	ЕД	Профилактика диспепсии
A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени.	Орнитин	перорально	15	0,1	28	420	г	гепатопротекция
B02BX 01	Гипоазотемическое средство Коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови), гемрстатики	Этамзилат	внутривенно	500	0,4	10	5000	мг	лечение коагулопатии
B02BA 02	Коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови), гемостатики	Менадиона натрия бисульфит	внутримышечно	30	0,5	8	240	мг	лечение коагулопатии
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтазидим	внутривенно	6000	0,4	7	42000	мг	антибактериальная терапия
J01XB 02	Полимиксин В	Полимиксин В	внутривенно	175	0,2	4	700	мг	антибактериальная терапия

Лечебное питание – основной вариант стандартной диеты 25-30 дней.

Перечень используемых биологических материалов:

Кровезаменители и препараты плазмы крови	Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза	внутривенно	600	1	10	6000	мл	Коррекция коагулопатии
Кровезаменители и препараты плазмы крови	Эритроциты с удаленным лейкотромбоцитарным слоем	внутривенно	330	1	3	1000	мл	Коррекция анемии

	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Тромбоцитарная масса	внутривенно	100	0,2	1	100	мл	Коррекция тромбоцитопении
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Альбумин человека	внутривенно	100	1	10	1000	мл	коррекция диспротеинемии
J06BA02	Иммуноглобулины	Иммуноглобулин человека нормальный	внутривенно	7000	0,6	10	70000	мг	профилактика и лечение отторжения

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Критерий эффективности терапии (комбинированная [композиционная] конечная точка) – отсутствие отторжения и расчетная СКФ > 50 мл/мин/1,73 м².

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Выживаемость пациентов;
- Выживаемость трансплантатов;
- Частота инфекционных осложнений;
- Скорость клубочковой фильтрации;
- Стандартный набор лабораторных показателей функции печени;
- Частота отмены компонентов терапии.

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

Анализ эффективности будет произведен по завершению клинической апробации последним пациентом. Анализ включает сравнение основных исследуемых параметров с результатами группы исторического контроля, выбранной в соответствии с основными демографическими характеристиками. Принимая во внимание суждение об эффективности выбранной комбинации иммуносупрессивных средств относительно основных исследуемых параметров, а также ввиду долгосрочности предполагаемых положительных эффектов исследуемого метода, положительным исходом будет считаться не меньшая эффективность метода терапии, в сравнении с группой исторического контроля.

VIII. Статистика

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

Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, значения нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных признаков будет использован непараметрический U критерий Манна-Уитни.

Качественные номинальные признаки будут сравниваться точным двусторонним критерием Фишера.

Выживаемость трансплантатов и пациентов будет оцениваться по методу Каплан-Майер. Для сравнения показателей выживаемости в группах будет использован log rank тест. Различия будут признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

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

На основании опубликованных разведочных данных ожидаемая разница между значениями указанного выше критерия эффективности в экспериментальной и контрольной группах составляет около 15% (55% против 40%).

Исходя из указанных данных, был рассчитан объем выборки = 90 (по 45 пациентов в каждой группе). При этом, если нижний лимит двустороннего 90% доверительного интервала данной разницы будет выше установленного нижнего предела разницы клинической эффективности (10% в пользу контрольной группы), то с вероятностью 80% можно будет подтвердить гипотезу о не меньшей эффективности (non-inferiority) экспериментальной терапии.

В рамках клинической апробации планируется включить 45 пациентов низкой группы иммунологического риска с высоким риском посттрансплантационных осложнений: в 2019 году – 15, в 2020 году – 15, в 2021 году – 15 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, в соответствии с актуальным прейскурантом Учреждения, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов Учреждения также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 1 673,00 тыс. рублей. Планируемое количество случаев апробации – 45, общая стоимость апробации составит 75 285,00 тыс. рублей. В 2019 году 15 пациентов на сумму 25 095,00 тыс. рублей, в 2020 году 15 пациентов на сумму 25 095,00 тыс. рублей, в 2021 году 15 пациентов на сумму 25 095,00 тыс. рублей.

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациентов при апробации метода профилактики инфекционных и неопластических осложнений на основе назначения ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов низкого иммунологического риска после трансплантации почки или печени (класс МКБ-10: Z94.0 или Z94.4) для улучшения посттрансплантационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии

Исследование	КО1	КО2	КО3	КО4	КО5
Сбор анамнеза	+	-	-	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+	+	+
Определение уровня такролимуса в плазме крови	-	-	+	+	+
Определение уровня эверолимуса/сиролимуса	-	-	+	+	+
Определение группы крови и резус-фактора	+	-	-	-	-
Определение анти-HLA антител	+	-	+	-	+
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+	-	-	-	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+	-	-	-	-
Определение ДНК цитомегаловируса в плазме крови методом ПЦР	+	+	+	+	+
ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови	+	+	+	+	+
Реакция Вассермана	+	-	-	-	-

HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным донором	+	-	-	-	-
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	-	+	+	+	+
УЗИ органов брюшной полости	+	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	-	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	-	-	-	-
Эзофагогастродуоденоскопия	+	-	+	-	-
Эхо-КГ, ЭКГ	+	-	-	-	+
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ органов грудной полости	+	-	-	-	-
Осмотр невролога	+	-	-	-	+
Осмотр анестезиолога	-	+	-	-	-

